

Rec'd PCT/PTO 01 NOV 2004

PCT/JP03/05593

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

01.05.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日
Date of Application:

2002年 5月 1日

REC'D 27 JUN 2003

出願番号
Application Number:

特願2002-130049

WIPO PCT

[ST.10/C]:

[JP2002-130049]

出願人
Applicant(s):

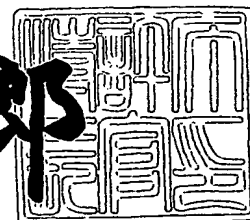
麒麟麦酒株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 6月 6日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3043950

【書類名】 特許願

【整理番号】 13626801

【提出日】 平成14年 5月 1日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D215/00

【発明の名称】 マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化を
阻害するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体

【請求項の数】 22

【発明者】

 【住所又は居所】 群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探
 索研究所内

 【氏名】 久 保 和 生

【発明者】

 【住所又は居所】 群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探
 索研究所内

 【氏名】 大 野 宏 明

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都渋谷区神宮前6-26-1 麒麟麦酒株式会社内

 【氏名】 西 鳥 羽 剛

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都渋谷区神宮前6-26-1 麒麟麦酒株式会社内

 【氏名】 磯 江 敏 幸

【特許出願人】

 【識別番号】 000253503

 【住所又は居所】 東京都中央区新川二丁目10番1号

 【氏名又は名称】 麒麟麦酒株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100075812

 【弁理士】

【氏名又は名称】 吉 武 賢 次

【選任した代理人】

【識別番号】 100091487

【弁理士】

【氏名又は名称】 中 村 行 孝

【選任した代理人】

【識別番号】 100094640

【弁理士】

【氏名又は名称】 紺 野 昭 男

【選任した代理人】

【識別番号】 100107342

【弁理士】

【氏名又は名称】 横 田 修 孝

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 087654

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

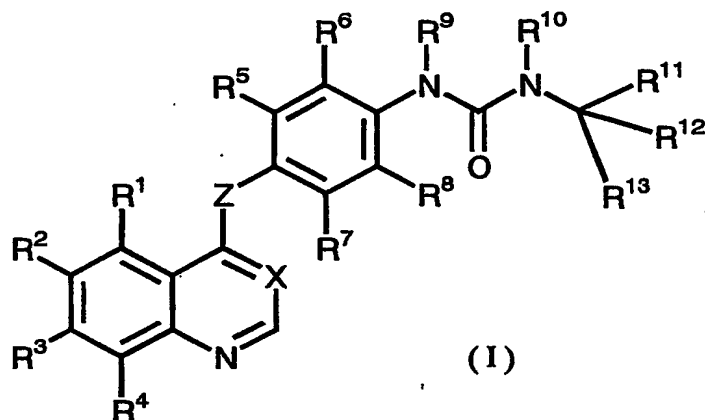
【発明の名称】 マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、またはそれらの薬学上許容される塩もしくは溶媒和物。

【化1】



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

Zは、OまたはSを表し、

R^1 、 R^2 、および R^3 は同一または異なってもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、ニトロ基、または、アミノ基を表し、この C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基（この C_{1-4} アルキル基は水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてよい）、基 $R^{15}R^{16}N-C(=O)-O-(R^{15}$ および R^{16} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）を表す）、または基 $R^{17}-S$

) $m - (R^{17})$ は、 C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい飽和または不飽和の 3～7 員炭素環式基または複素環式基を表し、 m は 0 または 1 を表す) により置換されていてもよく、

R^4 は、水素原子を表し、

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

R^9 および R^{10} は同一または異なってもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-4} アルキルカルボニル基を表し、

R^{11} および R^{12} のいずれか一方は水素原子を表し、もう一方は C_{1-4} アルキル基を表し、かつ R^{13} は飽和または不飽和の 3～7 員炭素環式基または複素環式基、または飽和または不飽和の 9～12 員の二環式炭素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基（このアミノ基の 1 または 2 の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい）により置換されていてもよく、あるいは、

R^{11} は水素原子を表し、かつ R^{12} と R^{13} とはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の 9～12 員の二環式炭素環式基を表す。

)

【請求項 2】

X が CH を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Z が O を表す、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 および R^4 が水素原子を表す、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^9 および R^{10} が水素原子を表す、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R^2 および R^3 が、同一または異なっているとしてもよく、 C_{1-6} アルコキシ基を表し、このアルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基（この C_{1-4} アルキル基は水酸基、 C_{1-4} アルコキシ基により置換されているともよい）により置換されているともよい）、飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基により置換されているともよい、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の少なくとも一つが、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りの基が水素原子を表す、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 がすべて水素原子を表す、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

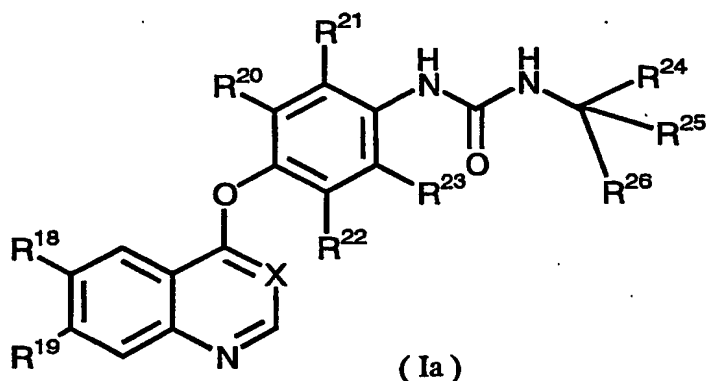
R^{11} および R^{12} のいずれか一方は水素原子を表し、もう一方は C_{1-4} アルキル基を表し、 R^{13} はフェニル基、ナフチル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イソキサゾリル基、またはイソチアゾリル基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基で置換されているともよい）により置換されているともよく、あるいは、

R^{11} は水素原子を表し、 R^{12} と R^{13} とはそれらが結合している炭素原子と一緒に1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンまたはインダンを表す請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

式(Ia)で表される、請求項1に記載の化合物。

【化 2】



(上記式中、

XはCHまたはNを表し、

R^{18} および R^{19} は、同一または異なってもよく、 C_{1-6} アルコキシ基を表し、このアルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基（この C_{1-4} アルキル基は水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、または飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

R^{24} および R^{25} のいずれか一方は水素原子を表し、もう一方は C_{1-4} アルキル基を表し、かつ R^{26} はフェニル基、ナフチル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イソキサゾリル基、またはイソチアゾリル基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい）により置換されていてもよく、あるいは、

R^{24} は水素原子を表し、かつ R^{25} と R^{26} とはそれらが結合している炭素原子と一緒に1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンまたはインダン

表す。)

【請求項11】

XがCHを表す、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

R^{18} および R^{19} が同一または異なってもよく、飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を表す、請求項10または11に記載の化合物。

【請求項13】

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} の少なくとも一つが、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りの基が水素原子を表す、請求項10～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

R^{20} および R^{21} が同一または異なってもよく、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、 R^{22} および R^{23} が水素原子を表す、請求項10～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

R^{21} および R^{22} が同一または異なってもよく、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、 R^{20} および R^{23} が水素原子を表す、請求項10～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} がすべて水素原子を表す、請求項10～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

R^{26} がチアゾリル基を表す、請求項10～16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

R^{26} が 4-フルオロフェニル基を表す、請求項 10～16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

下記なる群から選択される化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 に記載の化合物：

(16) N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア、

(17) N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [(1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア、

(18) N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [(1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア、

(74) N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [1- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア、

(75) N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [(1S) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア、および

(76) N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [(1R) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア。

【請求項 20】

請求項 1～19 のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物を有効成分として含んでなる、医薬組成物。

【請求項 21】

マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化の阻害が治療上有効である疾患の治療および予防に用いることができる、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化の阻害が治療上有効である疾患が、乳癌、前立腺癌、肺癌などの悪性腫瘍の骨転移；多発性骨髄腫；骨粗鬆症；ベーチェット病；または慢性関節リウマチである、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の背景】

発明の分野

本発明は、マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関し、さらに詳細には、乳癌および前立腺癌および肺癌などの悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫、骨粗鬆症、ベーチェット病、慢性関節リウマチ等の疾患の治療および予防に有効なキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関する。

【0 0 0 2】

関連技術

W O 9 7 / 1 7 3 2 9 号公報、特願平 9 - 3 2 8 7 8 2 号公報、および W O 0 0 / 4 3 3 6 6 号公報にキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体が記載されている。

【0 0 0 3】

【発明の概要】

本発明者らは、キノリン誘導体およびキナゾリン誘導体の一群がマクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化を強く阻害することを見出した。マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化は、乳癌、前立腺癌、および肺癌などの悪性腫瘍の骨転移；多発性骨髄腫；骨粗鬆症；ベーチェット病；慢性関節リウマチ等の疾患の発症等に関与することが知られている。

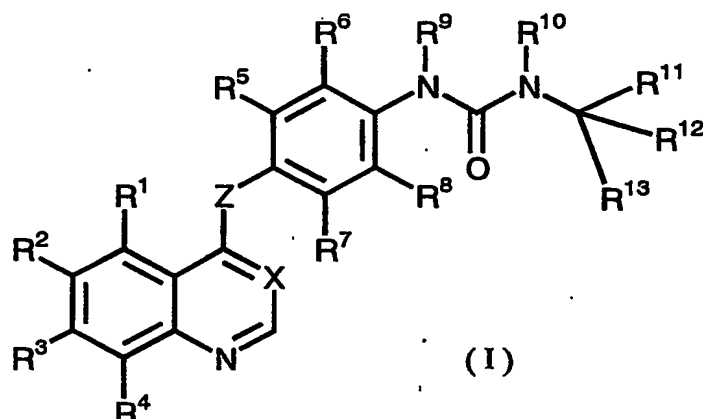
【0 0 0 4】

本発明は、マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化を阻害する化合物の提供をその目的とする。

【0005】

本発明による化合物は、式（I）の化合物およびそれらの薬学上許容される塩および溶媒和物である。

【化3】



（上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

Zは、OまたはSを表し、

R^1 、 R^2 、および R^3 は同一または異なってもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、ニトロ基、または、アミノ基を表し、この C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基（この C_{1-4} アルキル基は水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、基 $R^{15}R^{16}N-C(=O)-O-(R^{15}$ および R^{16} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）を表す）、または基 $R^{17}-(S)_m-(R^{17}$ は、 C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基を表し、 m は0または1を表す）により置換されていてもよく、

R^4 は、水素原子を表し、

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

R^9 および R^{10} は同一または異なってもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-4} アルキルカルボニル基を表し、

R^{11} および R^{12} のいずれか一方は水素原子を表し、もう一方は C_{1-4} アルキル基を表し、かつ R^{13} は飽和または不飽和の 3～7 員炭素環式基または複素環式基、または飽和または不飽和の 9～12 員の二環式炭素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基（このアミノ基の 1 または 2 の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい）により置換されていてもよく、あるいは、

R^{11} は水素原子を表し、かつ R^{12} と R^{13} とはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の 9～12 員の二環式炭素環式基を表す。

)

本発明による化合物は、乳癌および前立腺癌および肺癌などの悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫、骨粗鬆症、ベーチェット病、慢性関節リウマチ等の疾患の治療および予防に有用である。

【0006】

【発明の具体的説明】

化合物

本明細書において、基または基の一部としての「 C_{1-6} アルキル」および「 C_{1-6} アルコキシ」という語は、基が直鎖または分岐鎖の炭素数 1～6、好ましくは炭素数 1～4、のアルキル基およびアルコキシ基を意味する。

【0007】

本明細書において、基または基の一部としての「 C_{2-6} アルケニル」、「 C_{2-6} アルキニル」という語は、基が直鎖または分岐鎖の炭素数 2～6、好ましくは炭素数 2～4、のアルケニル基およびアルキニル基を意味する。

【0008】

C₁ - 6 アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられる。

【0009】

C₁ - 6 アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシが挙げられる。

【0010】

C₂ - 6 アルケニルの例としては、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基が挙げられる。

【0011】

C₂ - 6 アルキニルの例としては、2-プロペニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基が挙げられる。

【0012】

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

【0013】

飽和または不飽和の3～7員炭素環または複素環は、好ましくは5～7員、更に好ましくは、5または6員、の飽和または不飽和の炭素環または複素環であることができる。

【0014】

飽和または不飽和の9～12員の二環性の炭素環または複素環は、好ましくは9～11員、更に好ましくは、9または10員、の飽和または不飽和の二環性の炭素環または複素環であることができる。

【0015】

飽和または不飽和の3～7員炭素環式基の例としては、フェニル基、シクロヘプチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基が挙げられる。

【0016】

飽和または不飽和の9～12員の二環式炭素環式基の例としては、ナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基、インダニル基が挙げられる。

【0017】

飽和または不飽和の3～7員の複素環は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される異種原子を一個以上含む。ここで、異種原子とは、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子を意味する。飽和または不飽和の3～7員複素環式基の例としては、ピリジル基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピロリジニル基、ピラゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基が挙げられる。

【0018】

R^1 は好ましくは水素原子を表す。

【0019】

R^1 、 R^2 および R^3 が表すことができる C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、 $R^{17}-(S)_m-$ (好ましくは、 $m=0$) により置換されていてもよい。 R^{17} が表すことができる炭素環式基および複素環式基は、好ましくは、飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を表す。炭素環式基は、より好ましくは、フェニル基を表す。複素環式基は、より好ましくは、1～4個の窒素原子を含む飽和または不飽和の5員複素環式基、あるいは窒素原子および酸素原子から選択される1～2個の異種原子を含む飽和または不飽和の6員複素環式基を表す。6員複素環式基を構成する異種原子は、より具体的には、1個の窒素原子および1個の酸素原子であるか、あるいは1または2個の窒素原子であることができる。

【0020】

m が0のとき $-(S)_m-$ は単結合を表す。

【0021】

R^1 、 R^2 および R^3 が表すことができる置換された C_{1-6} アルコキシ基は、好ましくは、基 $R^{31}-(CH_2)_p-O-(R^{31})$ は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニ

ル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基（この C_{1-4} アルキル基は水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、基 $R^{15}R^{16}N-C(=O)-O-(R^{15}$ および R^{16} は式(I)で定義された内容と同義である)、または基 $R^{17}-(S)_m-(R^{17}$ は式(I)で定義された内容と同義である)を表し、 p は1~6、好ましくは1~4、の整数を表す)を表す。

【0022】

R^2 および R^3 は、好ましくは、同一または異なってもよく、 C_{1-6} アルコキシ基を表し、このアルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基（この C_{1-4} アルキル基は水酸基、 C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、飽和または不飽和の3~7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい。

R^2 および R^3 は、好ましくは、同一または異なってもよく、 $R^{17}-(S)_m$ により置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（より好ましくはメトキシまたは $R^{31}-(CH_2)_p-O-$ ）を表す。

【0023】

X は好ましくは CH を表し、 Z は好ましくは O を表す。

【0024】

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、好ましくは、少なくとも1つが、ハロゲン原子（より好ましくは、塩素原子またはフッ素原子）、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りの基が水素原子を表す。

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は好ましくはすべて水素原子を表す。

【0025】

R^5 および R^6 は、好ましくは、同一または異なってもよく、ハロゲン原子（より好ましくは塩素原子またはフッ素原子）、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、

またはアミノ基を表し、 R^7 および R^8 が水素原子を表す。

【0026】

R^6 および R^7 は、好ましくは、同一または異なっていてもよく、ハロゲン原子（より好ましくは塩素原子またはフッ素原子）、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、 R^5 および R^8 が水素原子を表す。

【0027】

R^9 および R^{10} は好ましくは水素原子を表す。

【0028】

R^{13} が表すことができる炭素環式基の好ましい例としては、フェニル基およびナフチル基が挙げられる。

【0029】

R^{13} が表すことができる複素環式基の好ましい例としては、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イソキサゾリル基、およびイソチアゾリル基が挙げられる。

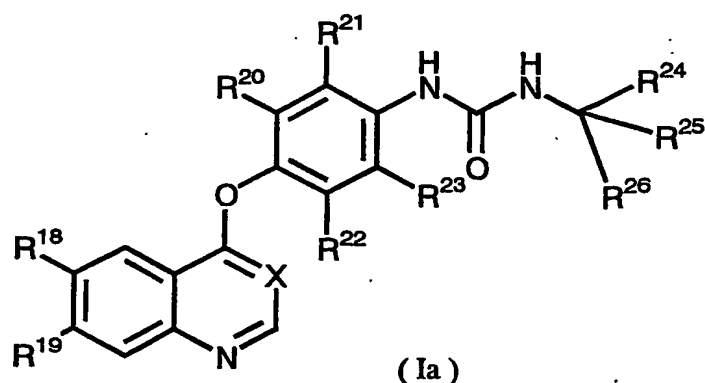
【0030】

R^{12} と R^{13} とがそれらが結合している炭素原子と一緒に表すことができる二環式炭素環式基の例としては、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基およびインダニル基が挙げられる。

【0031】

式 (I) の化合物の好ましい群としては、式 (I a) の化合物群が挙げられる。

【化4】



(上記式中、

XはCHまたはNを表し、

R^{18} および R^{19} は、同一または異なってもよく、 C_{1-6} アルコキシ基を表し、このアルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基（この C_{1-4} アルキル基は水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されているともよい）により置換されているともよい）、または飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基により置換されているともよく、

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

R^{24} および R^{25} のいずれか一方は水素原子を表し、もう一方は C_{1-4} アルキル基を表し、かつ R^{26} はフェニル基、ナフチル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イソキサゾリル基、またはイソチアゾリル基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基で置換されているともよい）により置換されているともよく、あるいは、

R^{24} は水素原子を表し、かつ R^{25} と R^{26} とはそれらが結合している炭素原子と一緒に1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンまたはインダン

表す。)

【0032】

式(Ia)において、Xは好ましくはCHを表す。

R^{18} および R^{19} は、好ましくは、同一または異なっているもよく、飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基により置換されているもよい C_{1-6} アルコキシ基を表す。

R^{18} および R^{19} は、好ましくは、同一または異なっているもよく、 R^{17} - (S) m-により置換されているもよい C_{1-6} アルコキシ (より好ましくはメトキシまたは $R^{31} - (CH_2)_p - O -$) を表す。

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は、好ましくは、少なくとも1つがハロゲン原子 (好ましくは、塩素原子またはフッ素原子)、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表す。

【0033】

R^{20} および R^{21} は、好ましくは、同一または異なっているもよく、ハロゲン原子 (より好ましくは塩素原子またはフッ素原子)、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、 R^{22} および R^{23} が水素原子を表す。

【0034】

R^{21} および R^{22} は、好ましくは、同一または異なっているもよく、ハロゲン原子 (より好ましくは塩素原子またはフッ素原子)、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、 R^{20} および R^{23} が水素原子を表す。

【0035】

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は、好ましくは、すべて水素原子を表す。

R^{26} は好ましくはチアゾリル基または4-フルオロフェニル基を表す。

【0036】

本発明による化合物の好ましい例としては、実施例1～38および41～10

5に記載の化合物が挙げられる。

【0037】

本発明による化合物のより好ましい例としては、下記の化合物が挙げられる：

(16) N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア、

(17) N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [(1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア、

(18) N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [(1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア、

(74) N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [1- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア、

(75) N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [(1S) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア、および

(76) N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [(1R) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア。

【0038】

本発明による化合物はその薬学上許容される塩とすることができる。塩の好ましい例としては、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩；フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩などの低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-ートルエンスルホン酸塩などのアリールスルホン酸塩；フマル酸、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、乳酸

塩、アスコルビン酸塩などの有機酸塩；およびグリシン酸塩、フェニルアラニン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などのアミノ酸塩が挙げられる。

【0039】

本発明による化合物の薬学上許容されうる溶媒和物としては水和物、アルコール和物（例えば、エタノール和物）、エーテル和物が挙げられる。

【0040】

本発明による化合物には、鏡像異性配置を形成する1またはそれ以上の鏡像異性炭素原子が存在しうる。本発明による化合物にはすべての鏡像異性体が含まれる。

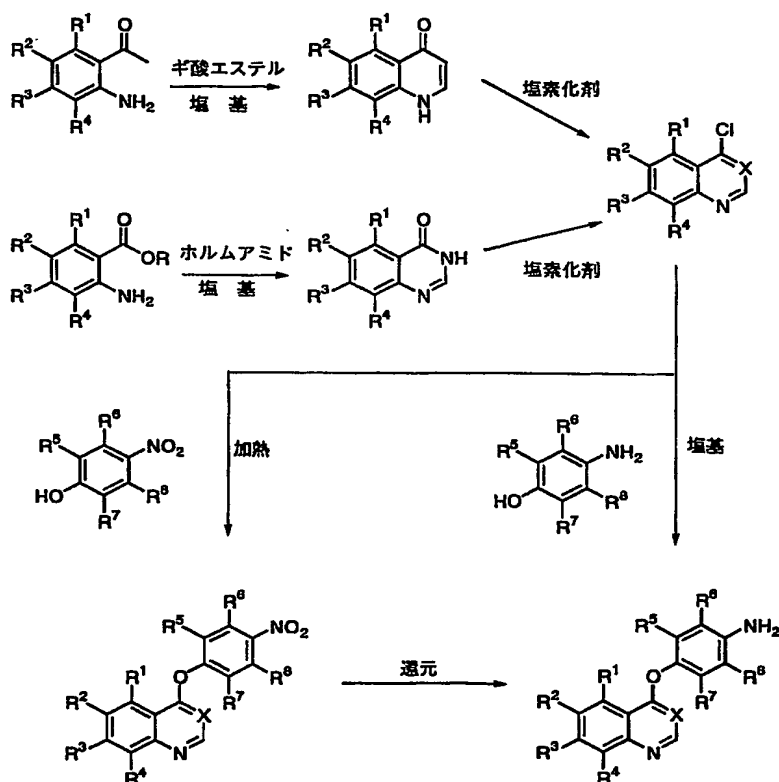
【0041】

化合物の製造

本発明の化合物は、例えば、スキーム1、スキーム2、スキーム3、およびスキーム4に従って製造できる。

【化5】

スキーム1



(上記式中、RはC₁ - 6アルキル基等を表し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、およびXは式(I)で定義された内容と同義である。)

【0042】

本発明による化合物の合成に必要な出発物質は市販されているか、または常法によって容易に製造できる。例えば、4-クロロキノリン誘導体はOrg.Synth.Col. Vol.3,272(1955),Acta Chim. Hung.,112,241(1983)、または、WO98/47873などに記載されるような慣用的手段によって合成することができる。

【0043】

あるいは、4-クロロキナゾリン誘導体は、まず、(1)安息香酸エステルをホルムアミドと反応させてキナゾロン誘導体を得、ついで(2)トルエンまたはスルホランを溶媒として使用してオキシ塩化リンの存在下、4-キナゾロン誘導体を加熱することにより製造できる。キナゾロン誘導体は、安息香酸エステル、ナトリウムメトキシドおよびホルムアミドをN,N-ジメチルホルムアミドやメタノールのような溶媒の存在下で反応させることにより合成することができる。

【0044】

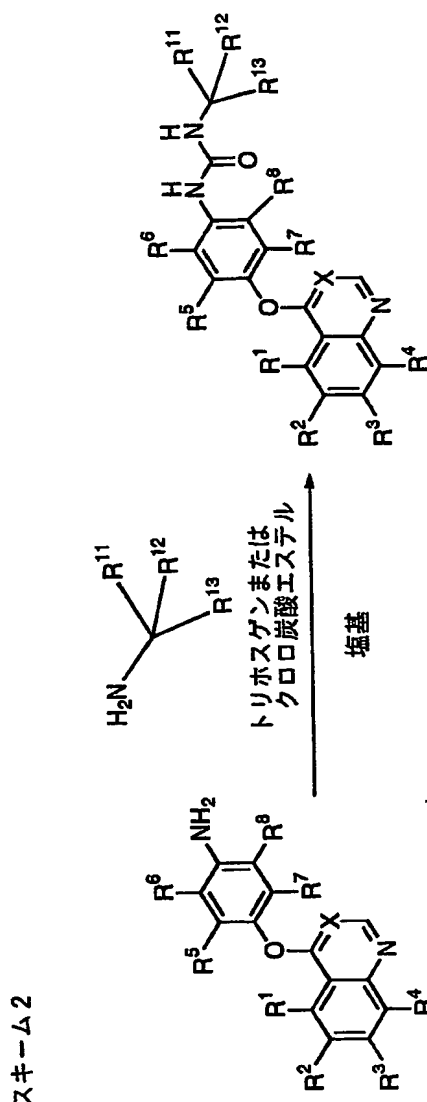
つぎに、適当な溶媒中あるいは無溶媒中において、ニトロフェノールに対し4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させ、4-(ニトロフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を合成した後、適当な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中、触媒(例えば、水酸化パラジウム-炭素、パラジウム-炭素)の存在下、水素雰囲気下において攪拌すると4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。あるいはまた、アミノフェノールに対し、塩基(例えば、水素化ナトリウム)の存在下、4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を反応させると4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。

【0045】

あるいは、4-(アミノフェノキシ)キナゾリン誘導体は、アミノフェノールを水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、有機溶媒に溶解した4-クロロキナゾリン誘導体と相関移動触媒(例えば、テトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド)の

存在下、または触媒なしで、2相系反応させることによって製造できる。

【化6】



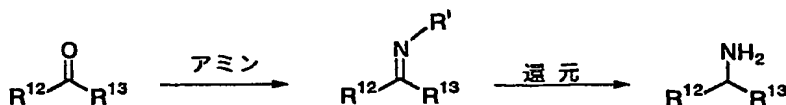
(上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、およびXは式(I)で定義された内容と同義である。)

【0046】

R^9 および/または R^{10} が水素原子であるウレア誘導体は、スキーム1において得られた4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体に、公知の方法に従って、塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下、トリホスゲンあるいはクロロ炭酸エステル添加後に適当なアミン誘導体($R^{11}R^{12}R^{13}CNH_2$)を作用させることにより製造できる(スキーム2)

【化 7】

スキーム 3



(上記式中、R' は水酸基、C₁ - 4 アルキル基等を表し、R¹²、R¹³、およびXは式(I)で定義された内容と同義である。)

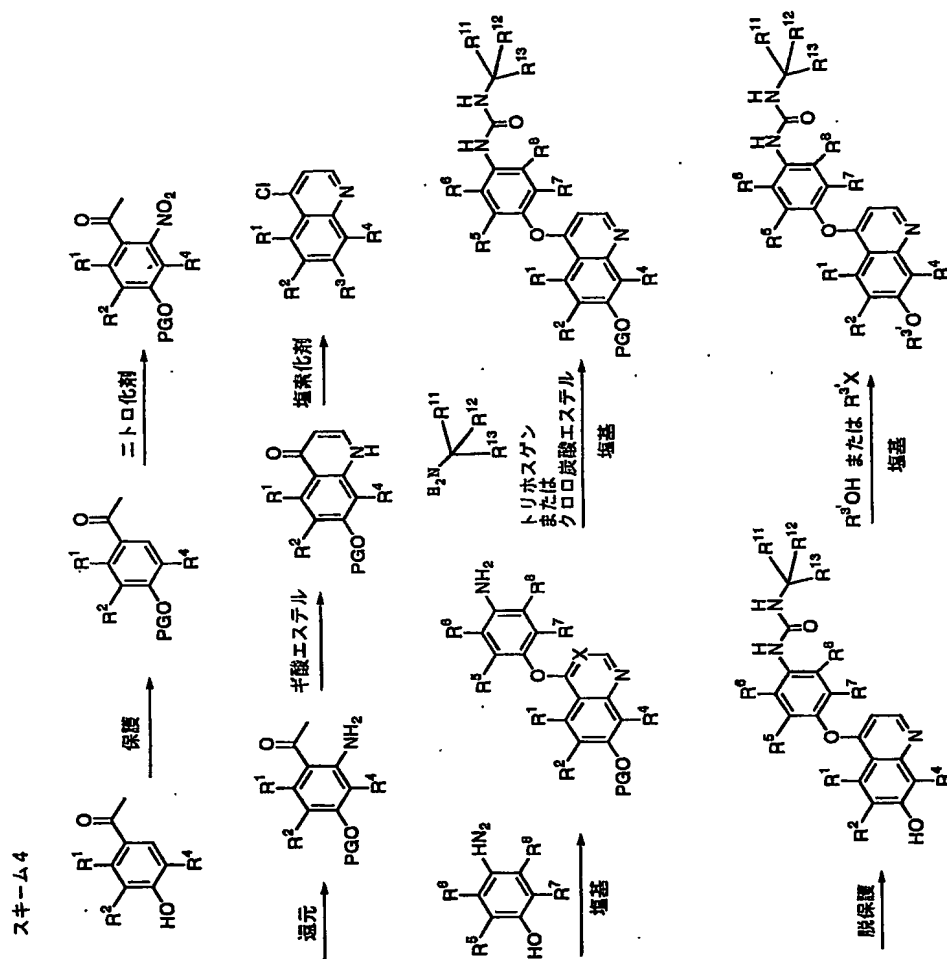
【0047】

アミン誘導体 (R¹¹ R¹² R¹³ CNH₂) は、例えば、市販のアシル化されたアリール化合物あるいはヘテロアリール化合物に適当な1級アミン (例えば、ヒドロキシアミンなど) を作用させイミン誘導体に変換した後、これを適当な還元剤 (例えば、亜鉛) を用いて処理することにより目的のアミン誘導体が製造できる (スキーム 3)。

【0048】

R⁹ および R¹⁰ は、R⁹ および/または R¹⁰ が水素原子であるウレア誘導体に塩基 (例えば、水素化ナトリウム) 存在下、適当なアルキル化剤 (R⁹ Hal または R¹⁰ Hal ; Hal はハロゲン原子を表す) を作用させることによって導入できる。

【化8】



（上記式中、PGは水酸基の保護を表し、R^{3'}はC₁—6アルキル基（このアルキルはR³が表すアルコキシ基の置換基と同じ基により置換されていてもよい）を表し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹¹、R¹²、およびR¹³は式（I）で定義された内容と同義である。）

【0049】

キノリン環の7位に特定の置換基を有する誘導体は、例えば、スキーム4にしたがって製造できる。

【0050】

まず、市販の4'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体に対し適当な置換基（例えば、ベンジル基）を作用させ水酸基を保護した後、ニトロ化剤（例えば、硝酸-酢酸）を作用させることによってニトロ基を導入できる。

【0051】

次に、ニトロ基を還元しアミノ基とした後、塩基の存在下ギ酸エステルを作用させてキノロンを生成させ、ついで塩素化剤（例えば、オキシ塩化リン）を作用させることにより4-クロロキノリン誘導体を製造できる。

【0052】

アミノフェノールに対し塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下、得られた4-クロロキノリン誘導体を作用させると4-（アミノフェノキシ）キノリン誘導体を得られる。次いで、公知の方法に従って、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下、トリホスゲンあるいはクロロ炭酸エステル添加後に適当なアミン誘導体（ $R^{11}R^{12}R^{13}CNH_2$ ）を作用させることによりウレア誘導体を製造できる。

【0053】

キノリン環の7位水酸基の保護基（PG）を除去し、塩基の存在下、ハロゲン化アルキルを作用させることにより、あるいはアルコール誘導体を公知の方法（例えば、光延反応）を用いて処理することにより、キノリン環の7位にアルコキシ基を有する本願の化合物を製造できる。

【0054】

置換反応に用いるハロゲン化アルキルは市販されているか、あるいは、J. Am. Chem. Soc., 1945, 67, 736. 等に記載の方法にしたがって製造できる。

【0055】

置換反応に用いるアルコール誘導体は市販されているか、あるいはJ. Antibiot. (1993), 46(1), 177, Ann. Pharm. Fr. 1997, 35, 503等に記載の方法にしたがって製造できる。

【0056】

キノリン環の6位に特定の置換基を有する誘導体は、出発物質として3'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体を用い、スキーム4と同様の方法により製造できる。

【0057】

キナゾリン環の7位に特定の置換基を有する誘導体は、出発物質として4-ヒ

ドロキシ安息香酸エステル誘導体を用い、ギ酸エステルに代わりホルムアミドを用いることにより、スキーム 4 と同様の方法により製造できる。

【 0 0 5 8 】

キナゾリン環の 6 位に特定の置換基を有する誘導体は、出発物質として 3 - ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体を用い、ギ酸エステルに代わりホルムアミドを用いることにより、スキーム 4 と同様の方法により製造できる。

【 0 0 5 9 】

Z が S である式 (I) の化合物は、スキーム 1 において、適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中、アミノチオフェノール誘導体に対し 4 - クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させることにより 4 - (キノリルスルファニル) アニリン誘導体あるいは 4 - (キナゾリニルスルファニル) アニリン誘導体を得、次いでスキーム 2 に従ってアミン誘導体を反応させることにより得ることができる。

【 0 0 6 0 】

化合物の用途／医薬組成物

骨は骨吸収と骨形成を繰り返しながら維持されている組織であり、骨吸収機能を担っている細胞が破骨細胞である。生体内における破骨細胞の分化を促進する因子には様々な因子が知られている。代表的な例として近年破骨細胞の分化誘導因子として同定された RANKL が挙げられる。RANKL はインビトロにおいて脾臓細胞および骨髓細胞から破骨細胞の分化を誘導するが、その際にマクロファージコロニー刺激因子 (macrophage colony stimulating factor; 以下「M-CSF」という) の存在は必須である。一方、正常な M-CSF が産生されない動物である o p / o p マウスが破骨細胞を欠失することにより大理石骨病を呈すること (Yoshida H, et al., Nature, 345, 442-444 (1990) "The Murine Mutation Osteopetrosis is in the Coding Region of the Macrophage Colony Stimulating Factor Gene"), このマウスに活性型 M-CSF を投与することにより大理石骨病が治癒することから、生体内において M-CSF が必須であることは明らかである。破骨細胞は骨組織の維持において骨吸収を担う重要な細胞である反面、乳癌および前立腺癌および肺癌などの悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髓腫、骨粗

鬆症、パーチェット病、慢性関節リウマチ等の疾患においては骨組織内における破骨細胞の骨吸収亢進が病状の悪化の要因となっている。このため、破骨細胞の分化を抑制しその数を減少させることによりこれらの病態および骨転移に伴う癌性疼痛を改善できる。破骨細胞は血液細胞であるmonocyto系の細胞に由来し、その前駆細胞においてはM-CSF受容体（以下「c-fms」とする）を介して破骨細胞分化を促進するシグナルが伝達される。c-fmsは受容体チロシンキナーゼであり、M-CSFが結合することで受容体上のチロシンキナーゼが活性化することが知られている。受容体チロシンキナーゼは受容体自身の自己リン酸化によりシグナルを伝達する。したがってc-fmsの自己リン酸化を抑制することにより破骨細胞への分化誘導を阻害することができ、その結果生体内の破骨細胞の数を減少させることが可能である。

【0061】

本発明による化合物は、インビトロにおいてマウスc-fmsを安定に発現するマクロファージ様細胞株BAC-1. 2F5をM-CSFで刺激したときに起こるマウスc-fmsの細胞内領域の自己リン酸化活性を阻害した（薬理試験例1参照）。

【0062】

本発明による化合物はまた、インビトロにおいてBAC-1. 2F5のM-CSF依存的細胞増殖を濃度依存的に抑制した（薬理試験例2参照）。

【0063】

本発明による化合物は更に、インビトロにおいて破骨細胞の分化を濃度依存的に抑制した（薬理試験例3参照）。

【0064】

本発明による化合物は、ヌードマウス骨転移モデルおよびヌードラット骨転移モデルにおいて、メラノーマの骨転移に伴う骨吸収面積の拡大を抑制した（薬理試験例4および5参照）。

【0065】

本発明における化合物はまた、ラット骨粗鬆モデルにおいて、破骨細胞の分化を抑制した（薬理試験例6参照）。

【0066】

従って、本発明による化合物は、M-CSF受容体自己リン酸化の阻害が治療上有効である疾患の治療および予防に用いることができる。

【0067】

M-CSF受容体自己リン酸化の阻害が治療上有効である疾患としては、乳癌、前立腺癌、および肺癌などの悪性腫瘍の骨転移；多発性骨髄腫；骨粗鬆症；ベーチェット病；および慢性関節リウマチが挙げられる。

【0068】

本発明による化合物は、経口および非経口（例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。したがって、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型に処方される。

【0069】

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤、座剤、テープ剤、軟膏剤などが挙げられる。

【0070】

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いて常法により製造することができる。

【0071】

賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては、例えば、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

【0072】

また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加して製造することができる。

【0073】

本発明による医薬組成物中、本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.5～50重量%、好ましくは、1～20重量%である。

【0074】

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば0.01～100mg/kg、好ましくは、0.1～50mg/kgの範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

【0075】

本発明による化合物は他の医薬と組み合わせて投与することができる。投与は、同時にあるいは経時的にすることができる。例えば、対象疾患が乳癌および前立腺癌および肺癌などの悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫など悪性腫瘍に起因する溶骨の場合、本発明による化合物を破骨細胞の前駆細胞に作用させることにより破骨細胞を減少させることで骨破壊を抑制し、次いで抗癌剤を投与することにより悪性腫瘍の骨内での増殖を効率的に抑制されうると考えられる。抗癌剤の種類や投与間隔等は癌の種類や患者の状態に依存して決定できる。悪性腫瘍以外の疾患も同様に治療できる。

【0076】

本発明によれば、本発明による化合物と破骨細胞前駆細胞との接触は、例えば、全身投与（静脈内投与、経口投与等）、局所投与（経皮投与、関節内投与等）、キャリアーを用いる薬物ターゲティング（リポソーム、リピッドマイクロスフェア、高分子化医薬等）により実施できる。

【0077】

本発明によれば、M-CSF受容体自己リン酸化の阻害が治療上有効である疾患の治療および予防用薬剤の製造のための、本発明による化合物の使用が提供される。

【0078】

本発明によれば、治療上有効量の本発明による化合物を、薬学上許容される担体とともに哺乳類に投与することを含んでなる、M-C-S-F受容体自己リン酸化の障害が治療上有効である疾患の治療および予防法が提供される。

【0079】

【実施例】

本発明を以下の例により詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0080】

製造例 1 : 1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エタノンオキシム (異性体混合物)

市販の2-アセチルチアゾール (1.27 g) と市販のヒドロキシルアミン塩酸塩 (830 mg) をエタノール (40 ml) に溶解し、ピリジン (0.97 ml) を添加し、室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を溜去し、真空ポンプで乾燥し、表題の化合物 1.25 g (88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.43 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 7.31 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=3.4\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H)

【0081】

製造例 2 : 1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン

1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エタノンオキシム (710 mg) をメタノール (10 ml) に溶解し、アンモニウムクロリド (1.35 g) と亜鉛 (粉末) (6.5 g) を加え、2時間加熱還流した。10%水酸化ナトリウム (10 ml) を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を溜去し、真空ポンプで乾燥し、表題の化合物を 580 mg (91%) で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.55 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 4.

4.3 (q, $J=6.8$ Hz, 3H), 7.24 (d, $J=3.4$ Hz, 1H),
7.71 (d, $J=3.2$ Hz, 1H)

【0082】

製造例3：1-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン（光学活性体

1-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン（ラセミ体）（2.0 g）をジクロロメタン（20 ml）に溶解し、トリエチルアミン（2.5 ml）を加え0℃に冷却した。ジ-tert-ブチルジカーボナート（3.7 g）を加え、室温で3時間攪拌した。水（40 ml）を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し得られた残渣をヘキサン／酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル N-[1-(1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]カーバメート（ラセミ体）を2.8 g（62%）で得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.46 (s, 9H), 1.60 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 5.12 (br, 1H), 5.25 (br, 1H), 7.25 (dd, $J=0.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=0.5, 3.2$ Hz, 1H)

得られた tert-ブチル N-[1-(1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]カーバメート（ラセミ体）を光学異性体分割カラム（ダイセル化学工業）を用いて分離し、光学異性体それぞれを得た。光学活性な N-[1-(1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]カーバメート（400 mg）をジクロロメタン（10 ml）に溶解し、0℃に冷却した。トリフルオロ酢酸（4 ml）を添加した後、室温に昇温し、90分攪拌した。10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、溶液が塩基性になったことを確認し、室温で30分攪拌したのち、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を溜去し、真空ポンプで乾燥し、表題の化合物を定量的に得た。

【0083】

製造例4：1-(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エタノン

市販の5-メチル-1, 3-チアゾール（218 mg）をテトラヒドロフラン

(5 ml) に溶解し、 -78°C に冷却した。n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.56M) (1.4 ml) を10分かけてゆっくり添加し、 -78°C で2時間攪拌した。N-メトキシ-N-メチルアセタミド (206 mg) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、10分かけてゆっくり添加し、 -78°C で2時間攪拌した。冷却槽をはずし、飽和アンモニウムクロリド水溶液 (5 ml) を加え30分攪拌した。さらに水 (5 ml) を加え、反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を267 mg (86%) で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.56 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 3H), 2.67 (s, 3H), 7.65 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 1H)

【0084】

製造例5 : 1-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エタノン

市販の4,5-ジメチル-1,3-チアゾール (453 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、 -78°C に冷却した。n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.56M) (2.8 ml) を10分かけてゆっくり添加し、 -78°C で2時間攪拌した。N-メトキシ-N-メチルアセタミド (454 mg) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、10分かけてゆっくり添加し、 -78°C で2時間攪拌した。冷却槽をはずし、飽和アンモニウムクロリド水溶液 (10 ml) を加え30分攪拌した。さらに水 (10 ml) を加え、反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を609 mg (98%) で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.40 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.64 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 3H)

【0085】

実施例1 : N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル}-N'-[1-(4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン(20mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(35mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を2mg、収率8%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$), 4.04 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.92-4.99 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=5.34\text{ Hz}$), 7.02 (2H, dd, $J=8.54, 8.54\text{ Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$), 7.33 (2H, dd, $J=8.54, 5.37\text{ Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$), 7.57 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=5.34\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 460 ($M-1$)

[0086]

実施例2 : N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン(30mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(35mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を33mg、収率71%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.49 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$), 4.04 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.94-4.99 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=5.34\text{ Hz}$), 7.04 (2H, dd, $J=8.78, 8.78\text{ Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.54\text{ Hz}$), 7.33 (

2H、d.d、 $J=8.54, 5.37\text{ Hz}$)、7.37 (1H、s)、7.46 (2H、d、 $J=8.78\text{ Hz}$)、7.57 (1H、s)、8.42 (1H、d、 $J=5.10\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 462 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D^{24} - 27.5^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0087】

実施例3 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を28 mg、収率60%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.51 (3H、d、 $J=6.83\text{ Hz}$)、4.04 (3H、s)、4.06 (3H、s)、4.94-4.99 (1H、m)、6.42 (1H、d、 $J=5.34\text{ Hz}$)、7.02 (2H、d.d、 $J=8.54, 8.54\text{ Hz}$)、7.07 (2H、d、 $J=8.78\text{ Hz}$)、7.33 (2H、d.d、 $J=8.54, 5.37\text{ Hz}$)、7.39 (1H、s)、7.47 (2H、d、 $J=8.78\text{ Hz}$)、7.57 (1H、s)、8.41 (1H、d、 $J=5.10\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 462 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D^{24} + 27.1^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0088】

実施例4 : N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (82 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶

解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した1-(4-フルオロフェニル) エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を40 mg、収率32%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.54 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.03 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.96 (1H, m)、5.21 (1H, d, $J=6.59\text{ Hz}$)、6.45 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.77 (1H, s)、7.03-7.10 (3H, overlapped)、7.17 (1H, d, $J=2.68\text{ Hz}$)、7.36 (2H, dd, $J=6.59$ 、 3.42 Hz)、7.42 (1H, s)、7.49 (1H, s)、8.26 (1H, d, $J=9.03\text{ Hz}$)、8.48 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 494 ($M-1$)

【0089】

実施例5 : N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を9 mg、収率21%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.55 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.04 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.92-4.98 (1H, m)、5.07 (1H, d, $J=6.59\text{ Hz}$)、6.45 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)、6.71 (1H, s)、7.04-7.10 (3H, overlapped)、7.18 (1H, d, $J=2.68\text{ Hz}$)、7.38 (2H, dd, J

= 8.78、5.34 Hz)、7.42 (1H, s)、7.50 (1H, s)、
8.26 (1H, d, J=9.03 Hz)、8.49 (1H, d, J=5.37
Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 496 (M+1)

$[\alpha]_D^{24} - 32.5^\circ$ (c 0.25, CHCl₃)

【0090】

実施例 6 : N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を17 mg、収率37%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.55 (3H, d, J=6.83 Hz)、4.04 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.92-4.98 (1H, m)、5.03 (1H, d, J=6.83 Hz)、6.45 (1H, d, J=5.37 Hz)、6.69 (1H, s)、7.03-7.10 (3H, overlapped)、7.18 (1H, d, J=2.68 Hz)、7.38 (2H, dd, J=5.37、8.78 Hz)、7.42 (1H, s)、7.49 (1H, s)、8.26 (1H, d, J=9.03 Hz)、8.49 (1H, d, J=5.37 Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 496 (M+1)

$[\alpha]_D^{25} + 27.9^\circ$ (c 0.25, CHCl₃)

【0091】

実施例 7 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - [1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレ

ア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2, 5-ジメトキシアニリン (81 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を41 mg、収率33%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、2.09 (3H, s)、2.12 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.97 (1H, m)、5.05 (1H, d, $J=6.80\text{ Hz}$)、6.09 (1H, s)、6.27 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.91 (1H, s)、7.02 (2H, dd, $J=8.52, 6.36\text{ Hz}$)、7.33 (2H, dd, $J=8.52, 5.12\text{ Hz}$)、7.42 (1H, s)、7.52 (1H, s)、7.57 (1H, s)、8.43 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 488 ($M-1$)

【0092】

実施例8 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル}-N'-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2, 5-ジメトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を35 mg、収率77%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J=6.34\text{ Hz}$)、2.09 (3H, s)、2.13 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.95–5.00 (2H, m)、6.28 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.92 (1H, s)、7.04 (2H, dd, $J=8.78$ 、8.78 Hz)、7.33 (2H, dd, $J=8.54$ 、5.12 Hz)、7.42 (1H, s)、7.51 (1H, s)、7.57 (1H, s)、8.44 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 490 ($M+1$)

$[\alpha]_D^{25} +9.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0093】

実施例9 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - [(1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を35 mg、収率77%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J=6.34\text{ Hz}$)、2.09 (3H, s)、2.13 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.95–5.00 (2H, m)、6.04 (1H, s)、6.28 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.92 (1H, s)、7.04 (2H, dd, $J=8.78$ 、8.78 Hz)、7.33 (2H, dd, $J=8.78$ 、5.12 Hz)、7.42 (1H, s)、7.51 (1H, s)、7.57 (1H, s)、8.44 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 490 ($M+1$)

$[\alpha]_D^{24} - 11.5^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0094】

実施例10: N- {3-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

3-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (83 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を36 mg、収率29%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.01 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.98 (1H, m)、5.44 (1H, d, $J=7.07\text{ Hz}$)、6.28 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、7.01 (2H, dd, $J=8.78, 8.78\text{ Hz}$)、7.10-7.31 (4H, overlapped)、7.39 (1H, s)、7.59 (1H, s)、7.60 (1H, d, $J=2.44\text{ Hz}$)、8.43 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 494 ($M-1$)

【0095】

実施例11: N- {3-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

3-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマ

トグラフィーにより精製し、表題の化合物を26mg、収率58%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.01 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.94-4.99 (1H, m)、5.43 (1H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、6.28 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、7.02 (2H, dd, $J=8.78, 8.78\text{ Hz}$)、7.11 (1H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.18 (s, 1H)、7.24 (1H, dd, $J=8.78, 2.68\text{ Hz}$)、7.28 (1H, dd, $J=5.37, 8.78\text{ Hz}$)、7.39 (1H, s)、7.59 (1H, s)、7.60 (1H, d, $J=2.44\text{ Hz}$)、8.43 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 494 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24}$ 45.1° (c 0.5, CHCl_3)

【0096】

実施例12 : N- {3-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

3-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (30mg) をクロロホルム (1ml)、トリエチルアミン (0.1ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2ml) に溶解したトリホスゲン (35mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2ml) に溶解した (1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を26mg、収率57%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.50 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.03 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.92-5.00 (1H, m)、5.21 (1H, d, $J=7.08\text{ Hz}$)、6.29 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)、6.84 (s, 1H)、7.04 (2H, dd, $J=8.78, 8.78\text{ Hz}$)、7.12 (1H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.25 (1H, dd, $J=8.78, 2.44\text{ Hz}$)、7.31 (2H, dd, $J=8.54, 5.37\text{ Hz}$)、7.41 (1H, s)、7.59 (1H, s)、7.61 (1H, d、

$J = 2.44 \text{ Hz}$ ）、 8.44 (1H, d, $J = 5.37 \text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 496 ($M+1$)

$[\alpha]_D^{25} +44.2^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0097】

実施例13 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルフェニル} -N' - [1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルアニリン (78 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を79 mg、収率66%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J = 6.59 \text{ Hz}$)、2.13 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.97 (1H, m)、5.05 (1H, d, $J = 6.83 \text{ Hz}$)、6.14 (1H, s)、6.46 (1H, d, $J = 5.37 \text{ Hz}$)、7.01-7.06 (4H, overlapped)、7.32 (2H, dd, $J = 8.54, 5.12 \text{ Hz}$)、7.41 (1H, s)、7.52 (1H, s)、7.61 (1H, d, $J = 8.29 \text{ Hz}$)、8.48 (1H, d, $J = 5.37 \text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 474 ($M-1$)

【0098】

実施例14 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルフェニル} -N' - [(1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1

S) - 1 - (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を36 mg、収率77%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、2.17 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.87 (1H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.94-4.99 (1H, m)、5.97 (1H, s)、6.47 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)、7.01-7.07 (4H, m)、7.33 (2H, dd, $J=8.54, 5.12\text{ Hz}$)、7.42 (1H, s)、7.52 (1H, s)、7.58 (1H, d, $J=8.29\text{ Hz}$)、8.48 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 476 ($M+1$)

$[\alpha]_D^{24} +12.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0099】

実施例15 : N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルフェニル } - N' - [(1 R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル] ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) - 1 - (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を26 mg、収率58%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J=6.59\text{ Hz}$)、2.14 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.92-4.99 (1H, m)、6.03 (1H, s)、6.47 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、7.01-7.06 (4H, m)、7.33 (2H, dd, $J=8.78, 5.37\text{ Hz}$)、7.42 (1H, s)、7.52 (1H, s)、7.59 (1H, d, $J=9.27\text{ Hz}$)、8.48 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 476 ($M+1$) $[\alpha]_D^{24} -14.3^\circ$ (c 0.5, $CHCl_3$)

【0100】

実施例16 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア
 4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシアニリン (82 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を58 mg、収率47%で得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1.52 (3H, d, $J=6.83$ Hz)、3.73 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.96 (1H, m)、5.15 (1H, d, $J=6.59$ Hz)、6.44 (1H, d, $J=5.12$ Hz)、6.66 (1H, d, $J=2.68$ Hz)、6.77 (1H, dd, $J=8.78, 2.68$ Hz)、6.87 (1H, s)、7.04 (2H, dd, $J=8.78, 8.78$ Hz)、7.36 (2H, dd, $J=8.72, 5.37$ Hz)、7.41 (1H, s)、7.55 (1H, s)、8.16 (1H, d, $J=8.78$ Hz)、8.46 (1H, d, $J=5.12$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 490 ($M-1$)

【0101】

実施例17 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [(1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg)

を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2 ml)に溶解した(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(35 mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を44 mg、収率98%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.52 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、3.73 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.96 (1H, m)、5.15 (1H, d, $J=6.59\text{ Hz}$)、6.44 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)、6.66 (1H, d, $J=2.68\text{ Hz}$)、6.77 (1H, dd, $J=8.78, 2.68\text{ Hz}$)、6.87 (1H, s)、7.04 (2H, dd, $J=8.78, 8.78\text{ Hz}$)、7.36 (2H, dd, $J=8.72, 5.37\text{ Hz}$)、7.41 (1H, s)、7.55 (1H, s)、8.16 (1H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、8.46 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)
質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 492 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D^{24} -31.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0102】

実施例18 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' -[(1R) -1-(4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシアニリン(30 mg)をクロロホルム(1 ml)、トリエチルアミン(0.1 ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2 ml)に溶解したトリホスゲン(35 mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2 ml)に溶解した(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(35 mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を43 mg、収率95%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.53 (3H, d, $J=6.34\text{ Hz}$)、3.76 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.94-4.98 (2H, m)、6.44 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)、6.67 (1H, d, $J=2.44\text{ Hz}$)、6.76 (1H, s)、6.78 (1H, d,

$J = 2.44 \text{ Hz}$, $7.06 (2\text{H}, \text{dd}, J = 8.78, 8.78 \text{ Hz})$,
 $7.37 (2\text{H}, \text{dd}, J = 8.78, 5.37 \text{ Hz})$, $7.41 (1\text{H}, \text{s})$,
 $7.55 (1\text{H}, \text{s})$, $8.15 (1\text{H}, \text{d}, J = 8.78 \text{ Hz})$, 8.46
 $(1\text{H}, \text{d}, J = 5.37 \text{ Hz})$

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : $492 (M^+ + 1)$

$[\alpha]_D^{25} + 30.0^\circ (c 0.5, \text{CHCl}_3)$

【0103】

実施例19 : N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-
-(トリフルオロメチル) フェニル] -N' -[1-(4-フルオロフェニル)
エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-(トリフルオロ
 メチル) アニリン (91 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した1-(4-フルオロフェニル) エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を64 mg、収率49%で得た。

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: $1.52 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.83 \text{ Hz})$, $4.03 (3\text{H}, \text{s})$, $4.04 (3\text{H}, \text{s})$, $4.94 (1\text{H}, \text{m})$, $5.23 (1\text{H}, \text{d}, J = 6.59 \text{ Hz})$, $6.44 (1\text{H}, \text{d}, J = 5.37 \text{ Hz})$, $6.57 (1\text{H}, \text{s})$, $7.05 (2\text{H}, \text{dd}, J = 8.78, 8.78 \text{ Hz})$, $7.34 (3\text{H}, \text{overlapped})$, $7.39 (1\text{H}, \text{d}, J = 2.93 \text{ Hz})$, $7.43 (1\text{H}, \text{s})$, $7.49 (1\text{H}, \text{s})$, $8.14 (1\text{H}, \text{d}, J = 9.03 \text{ Hz})$, $8.50 (1\text{H}, \text{d}, J = 5.37 \text{ Hz})$

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : $528 (M-1)$

【0104】

実施例20 : N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-
-(トリフルオロメチル) フェニル] -N' -[(1S) -1-(4-フルオロ

フェニル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-(トリフルオロメチル) アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1-(4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を9 mg、収率20%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.53 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.04 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.89-4.96 (1H, m)、5.07 (1H, s)、6.44 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.50 (1H, s)、7.06 (2H, dd, $J=8.78, 8.78\text{ Hz}$)、7.33-7.40 (4H, m)、7.43 (1H, s)、7.49 (1H, s)、8.13 (1H, d, $J=9.03\text{ Hz}$)、8.50 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 530 ($M+1$)

$[\alpha]_D^{24} -40.4^\circ$ (c 0.25, CHCl_3)

【0105】

実施例 21 : N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-(トリフルオロメチル) フェニル] -N' -[(1R) -1-(4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-(トリフルオロメチル) アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) -1-(4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を15 mg、収率3

4%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.53 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.04 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.90-4.96 (1H, m)、5.14 (1H, d, $J=6.59\text{ Hz}$)、6.45 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.53 (1H, s)、7.05 (2H, dd, $J=8.78, 8.78\text{ Hz}$)、7.31-7.36 (3H, m)、7.39 (1H, d, $J=2.68\text{ Hz}$)、7.43 (1H, s)、7.49 (1H, s)、8.13 (1H, d, $J=9.03\text{ Hz}$)、8.50 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 530 ($M+1$)

$[\alpha]_D^{25} +39.4^\circ$ (c 0.25, CHCl_3)

[0106]

実施例 22 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-メトキシフェニル} -N' - [1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-メトキシアニリン (82 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を60 mg、収率49%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、2.12 (3H, s)、2.16 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.77 (1H, d, $J=7.07\text{ Hz}$)、4.97-5.00 (1H, m)、5.97 (1H, s)、6.25 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)、6.99 (1H, dd, $J=8.54\text{ Hz}$)、7.04 (2H, dd, $J=8.78, 8.78\text{ Hz}$)、7.31 (2H, dd, $J=5.12, 8.78\text{ Hz}$)、7.43 (1H, s)、7.59 (1H, s)、8.44 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 490 ($M-1$)

【0107】

実施例 23 : N- { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 3 - メトキシフェニル } - N' - [(1 S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル] ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 3 - メトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml) 、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1 S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 45 mg 、収率 100 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3 H, d, $J=6.83\text{ Hz}$) 、 3.71 (3 H, s) 、 4.00 (3 H, s) 、 4.04 (3 H, s) 、 5.00 (1 H, m) 、 5.48 (1 H, d, $J=7.32\text{ Hz}$) 、 6.29 (1 H, d, $J=5.37\text{ Hz}$) 、 6.62 (1 H, dd, $J=8.54, 2.44\text{ Hz}$) 、 6.99 (3 H, overlapped) 、 7.19 (1 H, s) 、 7.29 (1 H, dd, $J=8.54, 5.12\text{ Hz}$) 、 7.38 (1 H, s) 、 7.47 (1 H, d, $J=2.44\text{ Hz}$) 、 7.61 (1 H, s) 、 8.41 (1 H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS , m/z) : 492 ($M+1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -35.5$ ($c 0.5$, CHCl_3)

【0108】

実施例 24 : N- { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 3 - メトキシフェニル } - N' - [(1 R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル] ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 3 - メトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml) 、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (

1 R) - 1 - (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を44 mg、収率97%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、3.71 (3H, s)、4.00 (3H, s)、4.04 (3H, s)、5.00 (1H, m)、5.48 (1H, d, $J=7.32\text{ Hz}$)、6.29 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.62 (1H, dd, $J=8.54, 2.44\text{ Hz}$)、6.99 (3H, overlapped)、7.19 (1H, s)、7.29 (1H, dd, $J=8.54, 5.12\text{ Hz}$)、7.38 (1H, s)、7.47 (1H, d, $J=2.44\text{ Hz}$)、7.61 (1H, s)、8.41 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 492 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 35.8^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0109】

実施例25 : N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 , 3 - ジメチルフェニル } - N' - [1 - (4 - フルオロフェニル) エチル] ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 , 3 - ジメチルアニリン (81 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した1 - (4-フルオロフェニル) エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を6 mg、収率5%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、2.11 (3H, s)、2.16 (3H, s)、4.06 (6H, s)、4.78 (1H, d, $J=5.86\text{ Hz}$)、5.00 (1H, m)、5.97 (1H, s)、6.26 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.90 - 7.25 (5H, overlapped)、7.30 (2H, m)、7.46 (1H, s)、7.59

(1H, s)、8.44 (1H, d, J=5.37 Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 488 (M-1)

【0110】

実施例26 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - [(1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を34 mg、収率76%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, J=6.83 Hz)、2.11 (3H, s)、2.16 (3H, s)、4.06 (6H, s)、4.78 (1H, d, J=5.86 Hz)、5.00 (1H, m)、5.97 (1H, s)、6.26 (1H, d, J=5.37 Hz)、6.90-7.25 (5H, overlapped)、7.30 (2H, m)、7.46 (1H, s)、7.59 (1H, s)、8.44 (1H, d, J=5.37 Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 488 (M-1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 30.0^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0111】

実施例27 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - [(1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg)

g)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を37mg、収率81%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、2.12 (3H, s)、2.16 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.77 (1H, d, $J=7.32\text{ Hz}$)、4.98-5.04 (1H, m)、5.99 (1H, s)、6.25 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.99 (1H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.04 (2H, dd, $J=8.78, 8.78\text{ Hz}$)、7.31 (2H, dd, $J=5.12, 8.78\text{ Hz}$)、7.43 (1H, s)、7.59 (1H, s)、8.44 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 488 ($M-1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -35.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

[0112]

実施例 28 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' -[1-(4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン(79mg)をクロロホルム(2ml)、トリエチルアミン(0.2ml)に溶解した後、クロロホルム(0.4ml)に溶解したトリホスゲン(70mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.4ml)に溶解した1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(70mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を39mg、収率33%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.50 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.03 (6H, s)、4.97 (1H, m)、5.55 (1H, d, $J=6.59\text{ Hz}$)、6.46 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.87-6.96 (3H, overlapped)、7.01 (1H, dd, $J=8.78, 8.78\text{ Hz}$)

z)、7.33 (2H, dd, J=8.54, 5.37 Hz)、7.42 (1H, s)、7.50 (1H, s)、8.17 (1H, dd, J=9.03, 9.03 Hz)、8.48 (1H, d, J=5.37 Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 478 (M-1)

【0113】

実施例29 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - [(1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を35 mg、収率76%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.50 (3H, d, J=6.83 Hz)、4.03 (6H, s)、4.97 (1H, m)、5.55 (1H, d, J=6.59 Hz)、6.46 (1H, d, J=5.37 Hz)、6.87-6.96 (3H, overlapped)、7.01 (1H, dd, J=8.78, 8.78 Hz)、7.33 (2H, dd, J=8.54, 5.37 Hz)、7.42 (1H, s)、7.50 (1H, s)、8.17 (1H, dd, J=9.03, 9.03 Hz)、8.48 (1H, d, J=5.37 Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 480 ($\text{M}^+ + 1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -45.8^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0114】

実施例30 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - [(1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン

ン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R)-1-(4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を34 mg、収率74%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.50 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.03 (6H, s)、4.97 (1H, m)、5.55 (1H, d, $J=6.59\text{ Hz}$)、6.46 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.87-6.96 (3H, overlapped)、7.01 (1H, dd, $J=8.78, 8.78\text{ Hz}$)、7.33 (2H, dd, $J=8.54, 5.37\text{ Hz}$)、7.42 (1H, s)、7.50 (1H, s)、8.17 (1H, dd, $J=9.03, 9.03\text{ Hz}$)、8.48 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 480 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D^{25} +45.0^\circ$ (c0.5, CHCl_3)

【0115】

実施例31 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロフェニル} -N' -[1-(4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロアニリン (79 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した1-(4-フルオロフェニル) エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を55 mg、収率46%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.00 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.98 (1H, m)、5.55 (1H, d, $J=7.08\text{ Hz}$)、6.37 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、7.00 (2H, dd, $J=8.54, 8.54\text{ Hz}$)、7.00 (1H, o ve

r l a p p e d)、7.10 (1H、dd、J=8.78、8.78Hz)、7.28 (2H、dd、J=8.54、5.37Hz)、7.33 (1H、s)、7.38 (1H、s)、7.46 (1H、dd、J=12.18、2.44Hz)、7.58 (1H、s)、8.44 (1H、d、J=5.37Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 478 (M-1)

【0116】

実施例32 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロフェニル} -N' - [(1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロアニリン (30mg) をクロロホルム (1ml)、トリエチルアミン (0.1ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2ml) に溶解したトリホスゲン (35mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2ml) に溶解した (1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を27mg、収率59%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H、d、J=6.83Hz)、4.00 (3H、s)、4.05 (3H、s)、4.98 (1H、m)、5.55 (1H、d、J=7.08Hz)、6.37 (1H、d、J=5.37Hz)、7.00 (2H、dd、J=8.54、8.54Hz)、7.00 (1H、overlapped)、7.10 (1H、dd、J=8.78、8.78Hz)、7.28 (2H、dd、J=8.54、5.37Hz)、7.33 (1H、s)、7.38 (1H、s)、7.46 (1H、dd、J=12.18、2.44Hz)、7.58 (1H、s)、8.44 (1H、d、J=5.37Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 480 ($\text{M}^+ + 1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -45.4^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0117】

実施例33 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロフェニル} -N' - [(1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル]

ル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-3-フルオロアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R)-1-(4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を30 mg、収率66%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.00 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.98 (1H, m)、5.55 (1H, d, $J=7.08\text{ Hz}$)、6.37 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、7.00 (2H, dd, $J=8.54, 8.54\text{ Hz}$)、7.00 (1H, overlapped)、7.10 (1H, dd, $J=8.78, 8.78\text{ Hz}$)、7.28 (2H, dd, $J=8.54, 5.37\text{ Hz}$)、7.33 (1H, s)、7.38 (1H, s)、7.46 (1H, dd, $J=12.18, 2.44\text{ Hz}$)、7.58 (1H, s)、8.44 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 480 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D^{25} + 44.7^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

[0.118]

実施例34 : N-[(1S)-1-(4-ブロモフェニル) エチル]-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S)-1-(4-ブロモフェニル) エチルアミン (46 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を68 mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.45 (3H, d, $J=7.07\text{ Hz}$)、4.

0.2 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.95 (1H, m)、5.37 (1H, d, $J=7.32$ Hz)、6.42 (1H, d, $J=5.36$ Hz)、7.00 (1H, s)、7.08 (2H, dd, $J=8.78$ Hz)、7.20 (2H, d, $J=8.29$ Hz)、7.37 (2H, dd, $J=8.78$ Hz)、7.39 (1H, s)、7.44 (2H, d, $J=8.29$ Hz)、7.55 (1H, s)、8.45 (1H, d, $J=5.36$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 520、522 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{25} -33.0^\circ$ (c 0.5, $CHCl_3$)

【0119】

実施例 35 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1S) -1- (4-ニトロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.14 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1- (4-ニトロフェニル) エチルアミン塩酸塩 (47 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、表題の化合物を69 mg、収率60%で得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1.52 (3H, d, $J=7.07$ Hz)、4.03 (3H, s)、4.04 (3H, s)、5.11 (1H, m)、5.26 (1H, d, $J=6.83$ Hz)、6.43 (1H, d, $J=5.36$ Hz)、6.81 (1H, s)、7.12 (2H, d, $J=8.78$ Hz)、7.40 (2H, d, $J=8.78$ Hz)、7.41 (1H, s)、7.51 (2H, d, $J=8.78$ Hz)、7.55 (1H, s)、8.19 (2H, d, $J=8.78$ Hz)、8.46 (1H, d, $J=5.36$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 487 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{25} -27.0^\circ$ (c 0.25, $CHCl_3$)

【0120】

実施例 36 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェ

ニル}-N'-[(1R)-1-(4-ニトロフェニル)エチル]ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.14 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R)-1-(4-ニトロフェニル) エチルアミン塩酸塩 (47 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を16 mg、収率13%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.52 (3H, d, $J=7.07\text{ Hz}$)、4.03 (3H, s)、4.04 (3H, s)、5.11 (1H, m)、5.24 (1H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、6.43 (1H, d, $J=5.36\text{ Hz}$)、6.76 (1H, s)、7.12 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.40 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.41 (1H, s)、7.51 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.55 (1H, s)、8.19 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、8.46 (1H, d, $J=5.36\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 487 ($M-1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +28.0^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0121】

実施例37 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル}-N'-[(1S)-1-フェニルプロピル]ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S)-1-フェニルプロピルアミン (31 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を62 mg、収率57%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.91 (3H, d, $J=7.56\text{ Hz}$)、1.82 (2H, m)、4.02 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.71 (

1 H、m)、5.32 (1 H、d、 $J=7.08$ Hz)、6.41 (1 H、d、 $J=5.37$ Hz)、6.87 (1 H、s)、7.07 (2 H、d、 $J=9.02$ Hz)、7.28-7.36 (8 H、overlapped)、7.40 (1 H、s)、7.54 (1 H、s)、8.45 (1 H、d、 $J=5.37$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 456 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{25} -34.7^\circ$ (c 0.25, CHCl_3)

【0122】

実施例38 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1R) -1-フェニルプロピル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) -1-フェニルプロピルアミン (31 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を75 mg、収率69%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.93 (3 H、d、 $J=7.56$ Hz)、1.84 (2 H、m)、4.03 (3 H、s)、4.04 (3 H、s)、4.70 (1 H、m)、5.09 (1 H、d、 $J=7.08$ Hz)、6.42 (1 H、d、 $J=5.37$ Hz)、6.54 (1 H、s)、7.08 (2 H、d、 $J=9.03$ Hz)、7.29-7.38 (8 H、overlapped)、7.41 (1 H、s)、7.54 (1 H、s)、8.45 (1 H、d、 $J=5.37$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 456 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{25} +34.4^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0123】

実施例41 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1S) -1-(4-メチルフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、ク

クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S)-1-(4-メチルフェニル) エチルアミン (31 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を52 mg、収率48%で得た。

【0124】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、2.33 (3H, s)、4.02 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.53 (1H, m)、5.15 (1H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、6.41 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.68 (1H, s)、7.07 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.15 (2H, d, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.24 (2H, d, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.35 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.40 (1H, s)、7.54 (1H, s)、8.45 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 456 ($M-1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -32.0^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0125】

実施例42 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1R) -1-(4-メチルフェニル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R)-1-(4-メチルフェニル) エチルアミン (31 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を68 mg、収率63%で得た。

【0126】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、2.33 (3H, s)、4.02 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.93 (1H, m)、5.18 (1H, d, $J=7.07\text{ Hz}$)、6.41 (1H, d,

$J=5.37\text{ Hz}$)、 6.72 (1H, s)、 7.07 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、 7.15 (2H, d, $J=8.05\text{ Hz}$)、 7.24 (2H, d, $J=8.05\text{ Hz}$)、 7.35 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、 7.40 (1H, s)、 7.54 (1H, s)、 8.45 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 456 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} +31.7^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0127】

実施例43 : $N-[(1S)-2,3\text{-ジヒドロ-1H-1-インデニル}]-N-[(4-[(6,7\text{-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ}]フェニル)ウレア$

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (S)-1-アミノインダン (31 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を43 mg、収率40%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) : 1.83 (1H, m)、 2.64 (1H, m)、 2.89 (1H, m)、 2.99 (1H, m)、 4.06 (3H, s)、 4.07 (3H, s)、 5.38 (1H, t, $J=7.32\text{ Hz}$)、 6.47 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、 7.11 (2H, d, $J=8.54\text{ Hz}$)、 7.23 (3H, overlapped)、 7.37 (2H, overlapped)、 7.52 (2H, d, $J=8.54\text{ Hz}$)、 7.59 (1H, s)、 8.40 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 454 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} +10.0^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0128】

実施例44 : $N-[(1R)-2,3\text{-ジヒドロ-1H-1-インデニル}]-N-[(4-[(6,7\text{-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ}]フェニル)ウレア$

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (70 mg)

をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で 75 分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (R)-1-アミノインダン (31 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 35 mg、収率 32% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.81 (1H, m)、2.63 (1H, m)、2.87 (1H, m)、2.97 (1H, m)、4.05 (6H, s)、5.39 (1H, t, $J=7.56\text{ Hz}$)、6.44 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、7.10 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.23 (3H, overlapped)、7.36 (1H, brd, $J=6.83\text{ Hz}$)、7.38 (1H, s)、7.57 (1H, s)、8.41 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 454 ($M-1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -9.5^\circ$ (c 0.25, CHCl_3)

【0129】

実施例 45 : N-[(1R)-1-(3-ブロモフェニル) エチル] -N' - { 4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル } ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.14 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で 75 分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R)-1-(3-ブロモフェニル) エチルアミン塩酸塩 (54 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 70 mg、収率 57% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.43 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.01 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.97 (1H, m)、5.72 (1H, d, $J=7.32\text{ Hz}$)、6.41 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、7.07 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.16 (1H, t, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.24 (1H, d, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.25-7.40 (3H,

overlapped)、7.44 (2H、overlapped)、7.55 (1H、s)、8.44 (1H、d、 $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 520、522 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} +34.3^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0130】

実施例46 : N-[(1S) -1-(3-ブロモフェニル) エチル] -N' - { 4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.14 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1-(3-ブロモフェニル) エチルアミン塩酸塩 (54 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、表題の化合物を76 mg、収率62%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.46 (3H、d、 $J=6.83\text{ Hz}$)、4.02 (3H、s)、4.04 (3H、s)、4.98 (1H、m)、5.38 (1H、d、 $J=7.32\text{ Hz}$)、6.42 (1H、d、 $J=5.37\text{ Hz}$)、6.69 (1H、s)、7.09 (2H、d、 $J=9.03\text{ Hz}$)、7.19 (1H、t、 $J=7.81\text{ Hz}$)、7.26 (1H、overlapped with CHCl_3)、7.37-7.40 (4H、overlapped)、7.47 (1H、s)、7.55 (1H、s)、8.45 (1H、d、 $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 520、522 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} -33.5^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0131】

実施例47 : N-[(1S) -1-(4-クロロフェニル) エチル] -N' - { 4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、ク

クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S)-1-(4-クロロフェニル) エチルアミン (36 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を61 mg、収率54%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) : 1.47 (3H, d, $J=6.83$ Hz)、4.05 (3H, s)、4.06 (3H, s)、4.95 (1H, q, $J=6.83$ Hz)、6.44 (1H, d, $J=5.37$ Hz)、7.08 (2H, d, $J=8.78$ Hz)、7.31 (4H, singlet like, overlapped)、7.36 (1H, s)、7.47 (2H, d, $J=8.78$ Hz)、7.58 (1H, s)、8.37 (1H, d, $J=5.37$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 476 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} -30.3^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0132】

実施例48 : N-[(1R)-1-(4-クロロフェニル) エチル] -N' - { 4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル } ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R)-1-(4-クロロフェニル) エチルアミン (36 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を70 mg、収率62%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.46 (3H, d, $J=6.83$ Hz)、4.03 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.96 (1H, q, $J=6.83$ Hz)、6.41 (1H, d, $J=5.37$ Hz)、7.06 (2H, d, $J=9.03$ Hz)、7.28 (4H, doublet like, overlapped)、7.37 (1H, s)、7.42 (2H, d, $J=9.03$ Hz)、7.56 (1H, s)、8.40 (1H, d, $J=5.37$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 476 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} + 30.3^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0133】

実施例49 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1S) -1- (3-メトキシフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1- (3-メトキシフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を67 mg、収率60%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.47 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、3.79 (3H, s)、4.04 (6H, s)、4.95 (1H, q, $J=6.83\text{ Hz}$)、6.41 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.79 (1H, dd, $J=7.81, 2.20\text{ Hz}$)、6.90 (1H, d, $J=2.20\text{ Hz}$)、6.94 (1H, d, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.06 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.25 (1H, t, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.38 (1H, s)、7.41 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.56 (1H, s)、8.40 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 472 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} - 25.2^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0134】

実施例50 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1R) -1- (3-メトキシフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) -1- (

3-メトキシフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を53 mg、収率47%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.46 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、3.75 (3H, s)、4.00 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.95 (1H, m)、5.59 (1H, d, $J=7.07\text{ Hz}$)、6.40 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.77 (1H, dd, $J=7.81, 2.20\text{ Hz}$)、6.88 (1H, d, $J=2.20\text{ Hz}$)、6.91 (1H, d, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.05 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.23 (1H, t, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.28 (1H, s)、7.36 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.39 (1H, s)、7.54 (1H, s)、8.43 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 472 ($M-1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +25.8^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0135】

実施例51 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1S) -1- (2-メトキシフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1- (2-メトキシフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を67 mg、収率59%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、3.81 (3H, s)、4.01 (3H, s)、4.04 (3H, s)、5.19 (1H, m)、5.74 (1H, br)、6.42 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.90 (1H, d, $J=7.81\text{ Hz}$)、6.94 (1H, t, $J=6.59\text{ Hz}$)、7.08 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.22-7.29 (

2H, overlapped)、7.38 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.40 (1H, s)、7.55 (1H, s)、8.46 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 472 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} -17.7^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0136】

実施例52 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1R) -1- (2-メトキシフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) -1- (2-メトキシフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を64 mg、収率57%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、3.76 (3H, s)、4.00 (3H, s)、4.04 (3H, s)、5.20 (1H, m)、5.86 (1H, br)、6.42 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.87 (1H, d, $J=8.29\text{ Hz}$)、6.92 (1H, t, $J=7.32\text{ Hz}$)、7.07 (2H, d, $J=9.03\text{ Hz}$)、7.22 (1H, t, $J=7.32\text{ Hz}$)、7.26 (1H, overlapped with CHCl_3)、7.39 (2H, d, $J=9.03\text{ Hz}$)、7.40 (1H, s)、7.55 (1H, s)、8.43 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 472 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} +17.8^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0137】

実施例53 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1S) -1- (4-メトキシフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg)

をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S)-1-(4-メトキシフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を63 mg、収率57%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、3.78 (3H, s)、4.02 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.92 (1H, m)、5.26 (1H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、6.41 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.87 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、6.87 (1H, s)、7.07 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.27 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.35 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.39 (1H, s)、7.54 (1H, s)、8.44 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 472 ($M-1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -33.0^\circ$ (c0.5, CHCl_3)

【0138】

実施例54 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1R) -1-(4-メトキシフェニル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R)-1-(4-メトキシフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を56 mg、収率50%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.47 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、3.77 (3H, s)、4.01 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.92 (1H, m)、5.37 (1H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、6.40 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.85 (2H, d, $J=8.72\text{ Hz}$)、7.03 (1

H、s)、7.06 (2H、d、J=9.03Hz)、7.25 (2H、d、J=9.03Hz)、7.35 (2H、d、J=8.78Hz)、7.39 (1H、s)、7.54 (1H、s)、8.44 (1H、d、J=5.37Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 472 (M-1)

$[\alpha]_D^{24} + 34.3^\circ$ (c 0.5, CHCl₃)

【0139】

実施例55 : N-[(1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチル]-N'-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (83mg) をクロロホルム (2ml)、トリエチルアミン (0.2ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4ml) に溶解したトリホスゲン (70mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4ml) に溶解した (1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチルアミン (70mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を64mg、収率46%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.49 (3H、d、J=6.08Hz)、4.02 (3H、s)、4.03 (3H、s)、4.95 (1H、m)、5.89 (1H、d、J=6.59Hz)、6.46 (1H、d、J=5.37Hz)、7.05-7.10 (2H、overlapped)、7.16 (1H、d、J=2.68Hz)、7.20 (1H、dd、J=7.81、7.81Hz)、7.30 (1H、d、J=7.81Hz)、7.38 (1H、m)、7.41 (1H、s)、7.50 (1H、s)、7.52 (1H、s)、8.27 (1H、d、J=9.03Hz)、8.48 (1H、d、J=5.37Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 554、556 (M-1)

$[\alpha]_D^{24} + 32.3^\circ$ (c 0.5, CHCl₃)

【0140】

実施例56 : N-[(1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチル]-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルフェ

ニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2, 5-ジメチルアニリン (83 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した (1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を63 mg、収率45%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.47 (3H, d, $J=7.08\text{ Hz}$)、2.12 (3H, s)、2.13 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.97 (1H, m)、5.26 (1H, d, $J=7.32\text{ Hz}$)、6.26 (1H, s)、6.29 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.92 (1H, s)、7.21 (1H, dd, $J=7.81, 7.81\text{ Hz}$)、7.28 (1H, d, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.39 (1H, d, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.42 (1H, s)、7.48 (1H, s)、7.54 (1H, s)、7.57 (1H, s)、8.44 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 548、550 ($M-1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -7.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0141】

実施例 57 : N-[(1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチル]-N'-{3-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}
ウレア

3-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (78 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した (1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を41 mg、収率31%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.45 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.01 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.95 (1H, m)、5.87 (1H, d, $J=7.32\text{ Hz}$)、6.28 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、7.09 (1H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.17 (1H, dd, $J=7.81$ 、7.81 Hz)、7.26 (2H, overlapped)、7.35 (1H, d, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.40 (1H, s)、7.46 (1H, s)、7.59 (1H, s)、7.62 (1H, d, $J=2.44\text{ Hz}$)、7.67 (1H, s)、8.41 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 554、556 ($M-1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +43.4^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0142】

実施例58 : N-[(1R) -1-(3-ブロモフェニル) エチル] -N' - { 4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルフェニル } ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルアニリン (82 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した (1R) -1-(3-ブロモフェニル) エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を17 mg、収率12%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.47 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、2.17 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.96 (1H, m)、5.19 (1H, d, $J=7.08\text{ Hz}$)、6.25 (1H, s)、6.48 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)、7.01 (1H, s)、7.03 (1H, overlapped)、7.21 (1H, dd, $J=7.81$ 、7.81 Hz)、7.27 (1H, overlapped)、7.38 (1H, d, $J=8.29\text{ Hz}$)、7.42 (1H, s)、7.48 (1H, s)、7.52 (1H, s)、7.62 (1H, d, $J=9.51\text{ Hz}$)、8.41 (1H, d

、 $J = 5.12 \text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 534, 536 ($M-1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -17.0^{\circ}$ (c 0.5, CHCl_3)

【0143】

実施例59 : N-[(1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチル]-N'-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシフェニル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシアニリン (91 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した (1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を23 mg、収率15%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.51 (3H, d, $J = 6.83 \text{ Hz}$)、3.76 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.94 (1H, m)、5.14 (1H, d, $J = 6.59 \text{ Hz}$)、6.45 (1H, d, $J = 5.12 \text{ Hz}$)、6.67 (1H, d, $J = 2.68 \text{ Hz}$)、6.77 (1H, dd, $J = 8.78, 2.44 \text{ Hz}$)、6.87 (1H, s)、7.23 (1H, dd, $J = 7.81, 7.81 \text{ Hz}$)、7.33 (1H, d, $J = 7.81 \text{ Hz}$)、7.41 (1H, overlapped)、7.42 (1H, s)、7.53 (1H, s)、7.55 (1H, s)、8.16 (1H, d, $J = 8.73 \text{ Hz}$)、8.46 (1H, d, $J = 5.12 \text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 550, 552 ($M-1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +16.2^{\circ}$ (c 0.5, CHCl_3)

【0144】

実施例60 : N-[(1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチル]-N'-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロメチル)アニリン(82mg)をクロロホルム(2ml)、トリエチルアミン(0.2ml)に溶解した後、クロロホルム(0.4ml)に溶解したトリホスゲン(70mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.4ml)に溶解した(1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチルアミン(70mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を39mg、収率29%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.50 (3H, d, $J=7.08\text{Hz}$)、4.04 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.94 (1H, m)、5.51 (1H, d, $J=6.59\text{Hz}$)、6.45 (1H, d, $J=5.37\text{Hz}$)、6.72 (1H, s)、7.22 (1H, dd, $J=7.81, 7.56\text{Hz}$)、7.28-7.34 (2H, overlapped)、7.39-7.41 (2H, overlapped)、7.44 (1H, s)、7.50 (2H, s)、8.13 (1H, d, $J=9.03\text{Hz}$)、8.50 (1H, d, $J=5.37\text{Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 588、590 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} +42.6^\circ$ (c0.5, CHCl_3)

【0145】

実施例61 : N-[(1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチル]-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-メトキシフェニル}ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-メトキシアニリン(79mg)をクロロホルム(2ml)、トリエチルアミン(0.2ml)に溶解した後、クロロホルム(0.4ml)に溶解したトリホスゲン(70mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.4ml)に溶解した(1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチルアミン(70mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を39mg、収率29%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.46 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、3.70 (3H, s)、4.01 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.98 (1H, m)、5.76 (1H, d, $J=7.32\text{ Hz}$)、6.30 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.67 (1H, dd, $J=8.54, 2.44\text{ Hz}$)、6.99 (1H, d, $J=8.54\text{ Hz}$)、7.17 (1H, dd, $J=7.81, 7.56\text{ Hz}$)、7.27 (1H, overlapped)、7.35 (1H, d, $J=8.05\text{ Hz}$)、7.40 (1H, s)、7.46-7.48 (3H, overlapped)、7.61 (1H, s)、8.39 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 550, 552 ($M-1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -28.0^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0146】

実施例62 : N-[(1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチル]-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,3-ジメチルフェニル}ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,3-ジメチルアニリン (79 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した (1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を34 mg、収率26%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.46 (3H, d, $J=7.07\text{ Hz}$)、2.11 (3H, s)、2.18 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.06 (3H, s)、4.99 (1H, m)、5.12 (1H, d, $J=7.32\text{ Hz}$)、6.27 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.31 (1H, s)、6.99 (1H, d, $J=8.72\text{ Hz}$)、7.20 (1H, dd, $J=7.81, 7.81\text{ Hz}$)、7.27 (1H, overlapped)、7.35-7.39 (2H, overlapped)、7.45 (1H, s)、7.46 (1H, s)

、7.59 (1H, s)、8.43 (1H, d, $J=5.37$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 548, 550 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} -31.3^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0147】

実施例63 : N-[(1R) -1-(3-ブロモフェニル) エチル] -N' - { 4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル } ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (79 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した (1R) -1-(3-ブロモフェニル) エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を58 mg、収率43%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=7.07$ Hz)、4.02 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.96 (1H, m)、5.76 (1H, d, $J=6.83$ Hz)、6.47 (1H, d, $J=5.37$ Hz)、6.89 (1H, dd, $J=11.47, 2.44$ Hz)、6.94 (1H, dd, $J=8.78, 2.44$ Hz)、7.05 (1H, brs)、7.19 (1H, dd, $J=7.81, 7.81$ Hz)、7.28 (1H, d, $J=7.81$ Hz)、7.37 (1H, ddd, $J=7.81, 1.71, 1.22$ Hz)、7.42 (1H, s)、7.49 (1H, dd, $J=1.71, 1.71$ Hz)、7.50 (1H, s)、8.18 (1H, dd, $J=9.03, 9.03$ Hz)、8.47 (1H, d, $J=5.37$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 538, 540 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} +53.4^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0148】

実施例64 : N-(3-フルオロ-4-{ [6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ) -4-キノリル] オキシ} フェニル) -N' - [1-(4-フル

オロフェニル) エチル] ウレア

3-フルオロ-4- { [6-メトキシ-7- (3-モルホリノプロポキシ) -4-キノリル] オキシ} アニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (17 mg) を加えて室温で25分間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (12 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を22 mg、収率52%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.50 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.09-2.15 (m, 2H), 2.48 (br, 4H), 2.57 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.71-3.73 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.24 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.96-5.00 (m, 1H), 5.28 (br, 1H), 6.37 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 3H), 7.12 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=5.4, 8.5$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=2.4, 12.2$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 593 ($M^+ + 1$)

[0149]

実施例65 : N- [1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチル] -N' - (3-フルオロ-4- { [6-メトキシ-7- (3-モルホリノプロポキシ) -4-キノリル] オキシ} フェニル) ウレア

3-フルオロ-4- { [6-メトキシ-7- (3-モルホリノプロポキシ) -4-キノリル] オキシ} アニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (17 mg) を加えて室温で25分間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチルアミン (14 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノー

ル展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を12 mg、収率29%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.47 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 2.08–2.15 (m, 2H), 2.48 (br, 4H), 2.57 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.72 (t, $J=4.4\text{ Hz}$, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.24 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 4.95–5.00 (m, 1H), 5.34 (br, 1H), 6.37 (d, $J=4.4\text{ Hz}$, 1H), 7.02–7.22 (m, 5H), 7.41 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=2.4, 12.2\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 609 ($\text{M}^+ - 1$)

【0150】

実施例66 : N-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル]-N'-(3-フルオロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)ウレア

3-フルオロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}アニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (17 mg) を加えて室温で25分間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチルアミン (14 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を25 mg、収率57%で得た。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.54 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 2.11–2.16 (m, 2H), 2.49 (br, 4H), 2.58 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.73 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.26 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 5.13–5.19 (m, 1H), 6.37 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.79–6.88 (m, 2H), 6.97–7.06 (m, 1H), 7.

1.4 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.29–7.35 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=2.4, 12.2$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 609 (M^+-1)

【0151】

実施例67 : N-(2-フルオロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]ウレア

2-フルオロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}アニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (17 mg) を加えて室温で25分間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン (12 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を31 mg、収率73%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.53 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.09–2.16 (m, 2H), 2.48 (br, 4H), 2.57 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J=4.9$ Hz, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.26 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.95–4.99 (m, 1H), 5.04 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.89–6.96 (m, 2H), 7.05 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J=5.4, 8.8$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.16 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 591 (M^+-1)

【0152】

実施例68 : N-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]-N'-(2

ーフルオロ-4- { [6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル] オキシ} フェニル) ウレア

2-フルオロ-4- { [6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル] オキシ} アニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (17 mg) を加えて室温で25分間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1-(3,4-ジフルオロフェニル) エチルアミン (14 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を27 mg、収率60%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.52 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.49 (br, 4H), 2.58 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.26 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.95-5.00 (m, 1H), 5.09 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.91-6.96 (m, 2H), 7.09-7.23 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.14 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 609 ($M^+ - 1$)

【0153】

実施例69 : N-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル]-N'-(2-フルオロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)ウレア

2-フルオロ-4- { [6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル] オキシ} アニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (17 mg) を加えて室温で25分間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1-(2,4-ジフルオロフェニル) エチルアミ

ン (14 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を29 mg、収率66%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.55 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 2.09–2.16 (m, 2H), 2.49 (br, 4H), 2.58 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.27 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 5.14–5.17 (m, 1H), 5.22 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.80–6.88 (m, 2H), 6.91–7.00 (m, 2H), 7.33 (dd, $J=8.5, 14.6$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.14 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 609 ($M^+ - 1$)

【0154】

実施例70 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - [1- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を35 mg、収率79%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.70 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.37–5.42 (m, 1H), 5.80 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=5$

. 1 Hz, 1H), 6.93-6.98 (m, 2H), 7.01 (br, 1H), 7.31 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.74 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 469 ($M^+ + 1$)

【0155】

実施例71: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - [(1S) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を30 mg、収率66%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.71 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.34-5.39 (m, 1H), 6.60 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.90 (dd, $J=2.7, 11.0$ Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.70 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.74 (br, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.33 (dd, $J=9.0, 9.0$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=6.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 469 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -39.2^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0156】

実施例72: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-

－フルオロフェニル}－N'－[(1R)－1－(1,3－チアゾール－2－イル)エチル]ウレア

4－[(6,7－ジメトキシ－4－キノリル)オキシ]－2－フルオロアニリン(30mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(35mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した(1R)－1－(1,3－チアゾール－2－イル)－1－エチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム／メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を28mg、収率62%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.70 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.35–5.42 (m, 1H), 6.48 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=2.7, 11.2\text{ Hz}$, 1H), 6.94–6.98 (m, 1H), 7.28 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.60 (br, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.71 (d, $J=3.4\text{ Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 469 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +40.7^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0157】

実施例73: N－{4－[(6,7－ジメトキシ－4－キノリル)オキシ]－3－フルオロフェニル}－N'－[1－(1,3－チアゾール－2－イル)エチル]ウレア

4－[(6,7－ジメトキシ－4－キノリル)オキシ]－3－フルオロアニリン(30mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(35mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した1－(1,3－チアゾール－2－イル)－1－エチルアミン(35mg)を加え、

室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム／メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を39mg、収率87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.69 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.33-5.42 (m, 1H), 5.95 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 6.39 (dd, $J=1.0, 5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=1.5, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=8.8, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.53 (d, $J=2.4, 12.2\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.74 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 469 ($M^+ + 1$)

【0158】

実施例74 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [1- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシアニリン (816mg) をクロロホルム (40ml)、トリエチルアミン (2.0ml) に溶解した後、クロロホルム (1.0ml) に溶解したトリホスゲン (368mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (1.0ml) に溶解した1- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (352mg) を加え、室温で一晩攪拌した。水 (40ml) を加えて10分間攪拌後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を溜去し、クロロホルム／アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物860mg (72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.69 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.37-5.45 (m, 1H), 5.67 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 6.51 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1

H), 6.79 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.30 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.73 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 481 ($M^+ + 1$)

【0159】

実施例 75: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [(1S) -1-(1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1-(1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を33 mg、収率75%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.68 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.38-5.45 (m, 1H), 6.08 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=2.7, 8.8$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.30 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 481 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -16.4^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0160】

実施例 76: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-

ーメトキシフェニル} -N' - [(1R) -1 - (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) -1 - (1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を36 mg、収率82%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.68 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.38-5.45 (m, 1H), 6.08 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=2.7, 8.8$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.30 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 481 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +14.1^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0161】

実施例 77 : N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [1 - (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1 - (1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフ

イーにより精製し、表題の化合物を36mg、収率78%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.69 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.34-5.40 (m, 1H), 6.51 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.05 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.65 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.26 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 8.91 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 451 ($M^+ + 1$)

【0162】

実施例78 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1S) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (30mg) をクロロホルム (1ml)、トリエチルアミン (0.1ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2ml) に溶解したトリホスゲン (35mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2ml) に溶解した (1S) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を31mg、収率68%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.68 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.32-5.38 (m, 1H), 6.51 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 6.55 (br, 1H), 7.06 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=3.4\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.31 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 8.59 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 451 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D^{25} -24.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0163】

実施例79：N-〔4-〔(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ〕フェニル〕-N'-〔(1R)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル〕ウレア

4-〔(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ〕アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を28 mg、収率62%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.69 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 5.31-5.37 (m, 1H), 6.51 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.05 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.65 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.26 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 8.91 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 451 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 23.9^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0164】

実施例80：N-〔4-〔(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ〕-3-メトキシフェニル〕-N'-〔1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル〕ウレア

4-〔(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ〕-3-メトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した 1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン (35 mg) を加え、

室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム／メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を28mg、収率62%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.69 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.34-5.39 (m, 1H), 6.38 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 6.70 (br, 1H), 6.94 (dd, $J=2.2, 8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=2.9\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.73 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.23 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 8.78 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 479 ($M^+ - 1$)

【0165】

実施例81 : N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 3 - メトキシフェニル } - N' - [(1 S) - 1 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) エチル] ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 3 - メトキシアニリン (30mg) をクロロホルム (1ml)、トリエチルアミン (0.1ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2ml) に溶解したトリホスゲン (35mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2ml) に溶解した (1S) - 1 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - エチルアミン (35mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム／メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を31mg、収率72%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.70 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 5.33-5.39 (m, 1H), 6.39 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.18 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=3.4\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H),

7.82 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.17 (d, J=6.6 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 479 ($M^+ - 1$)

$[\alpha]_D^{25} - 24.0^\circ$ (c 0.5, CHCl₃)

【0166】

実施例 82 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-メトキシフェニル} -N' - [(1R) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-メトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を31 mg、収率71%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) : 81.68 (d, J=6.8 Hz, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.35-5.43 (m, 1H), 6.36 (d, J=6.1 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.86 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.67 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.33 (d, J=5.9 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 479 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D^{25} + 26.7^\circ$ (c 0.5, CHCl₃)

【0167】

実施例 83 : N- [4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2- (トリフルオロメチル) フェニル] -N' - [1- (1, 3-チアゾール-2

ーイル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-(トリフルオロメチル) アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1-(1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を29 mg、収率68%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.71 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 5.34-5.40 (m, 1H), 6.29 (br, 1H), 6.61 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.30 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=2.9, 9.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.72 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.87 (br, 1H), 8.27 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=6.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 517 (M^+-1)

【0168】

実施例84: N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-(トリフルオロメチル) フェニル] -N' -[(1S) -1-(1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-(トリフルオロメチル) アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した(1S) -1-(1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を2

9 mg、収率 68% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.70 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.34–5.41 (m, 1H), 6.26 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.30 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=2.9, 9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.72 (d, $J=3.4\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (br, 1H), 8.23 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 517 ($M^+ - 1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -34.3^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0169】

実施例 85 : N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-(トリフルオロメチル) フェニル] -N'-[(1R)-1-(1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-(トリフルオロメチル) アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R)-1-(1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 30 mg、収率 71% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.70 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 5.35–5.42 (m, 1H), 6.33 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.30 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.36 (dd, $J=2.9, 9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=2.9\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.71

(d, $J=3.4\text{ Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 517 ($M^+ - 1$)

$[\alpha]_D^{25} + 36.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0170】

実施例 86: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - [(1S) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を30 mg、収率68%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.68 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 5.33-5.39 (m, 1H), 6.29 (br, 1H), 6.47 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.16 (br, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.67 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.38 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 479 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D^{25} + 10.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0171】

実施例 87: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - [(1R) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルアニリン(30mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(35mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した(1R)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を30mg、収率68%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.67 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.35-5.42 (m, 1H), 6.13 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.38 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.27 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.68 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 479 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D^{25} -9.0^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

【0172】

実施例88: N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-[1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン(30mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(35mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を38mg、収率83%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.68 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 2.43 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.26-5.33 (m, 1H), 6.38 (br, 1H), 6.57 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=2.7, 11.0\text{ Hz}$, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.69 (br, 1H), 8.28 (t, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 483 ($M^+ + 1$)

【0173】

実施例89 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロフェニル} -N' - [1- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロアニリン (30mg) をクロロホルム (1ml)、トリエチルアミン (0.1ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2ml) に溶解したトリホスゲン (35mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2ml) に溶解した1- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を29mg、収率63%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.65 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 2.40 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.25-5.32 (m, 1H), 6.43 (br, 1H), 6.46 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 8.41 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 8.44 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 483 ($M^+ + 1$)

【0174】

実施例 90 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-
メトキシフェニル} -N' - [1- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-
イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を22 mg、収率48%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.66 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.44 (d, $J=1.0$ Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 5.29-5.36 (m, 1H), 6.01 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J=2.7$, 9.0 Hz, 1H), 6.82 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.84 (br, 1H), 8.28 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=6.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 495 ($M^+ + 1$)

【0175】

実施例 91 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェ
ニル} -N' - [1- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]
ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1

— (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を32 mg、収率68%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.65 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 2.40 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.25-5.32 (m, 1H), 6.24 (br, 1H), 6.48 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.09 (br, 1H), 8.39 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 465 ($M^+ + 1$)

【0176】

実施例92 : N- [4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2- (トリフルオロメチル) フェニル] -N' - [1- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2- (トリフルオロメチル) アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を35 mg、収率80%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.67 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 2.42 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.27-5.34 (m, 1H), 6.33 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.10 (br, 1H), 7.30 (dd, $J=2.7$

, 9.0 Hz, 1H), 7.42 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.21 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 533 ($M^+ + 1$)

【0177】

実施例 93 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - [1- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を27 mg、収率59%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.65 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.40 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 5.25-5.34 (m, 1H), 6.08 (br, 1H), 6.42 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.96 (br, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 8.41 (d, $J=5.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 493 ($M^+ + 1$)

【0178】

実施例 94 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [1- (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (30 mg)

をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した 1-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 19 mg、収率 40% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.60 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.19-5.26 (m, 1H), 6.29 (br, 1H), 6.44 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.04 (br, 1H), 8.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 479 ($M^+ + 1$)

【0179】

実施例 95 : N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' -[1-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した 1-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 18 mg、収率 38% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.62 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.03 (s, 3H)

), 4.05 (s, 3H), 5.19-5.25 (m, 1H), 6.50 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.58 (br, 1H), 6.87-7.05 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.71 (br, 1H), 8.22 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 497 ($M^+ + 1$)

【0180】

実施例96: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルフェニル} -N' - [1- (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を18 mg、収率39%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.60 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.19-5.27 (m, 1H), 6.24 (br, 1H), 6.50 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.75 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 493 ($M^+ + 1$)

【0181】

実施例97: N- [4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2- (トリフルオロメチル) フェニル] -N' - [1- (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロメチル)アニリン(30mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(35mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した1-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を14mg、収率31%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.62 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.21-5.25 (m, 1H), 6.49 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.20 (dd, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 547 ($M^+ + 1$)

【0182】

実施例98: N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルフェニル}-N'-[1-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルアニリン(30mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(35mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した1-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を14mg、収率29%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.61 (d, $J=6.8\text{ Hz}$

, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.20-5.26 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.36 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 507 ($M^+ + 1$)

【0183】

実施例99 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [1- (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を45 mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.61 (d, J=6.8 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.26-5.29 (m, 1H), 6.46 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 509 ($M^+ + 1$)

【0184】

実施例100: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [1- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を14 mg、収率31%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.49 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.39 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.00-5.06 (m, 1H), 6.40 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.38 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.44 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 465 ($M^+ + 1$)

【0185】

実施例101: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - [1- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を13 mg、収率

29%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.66 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 2.42 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.24-5.28 (m, 1H), 6.57 (br, 1H), 6.60 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (dd, $J=2.7, 10.7\text{ Hz}$, 1H), 6.96-6.98 (m, 1H), 7.32 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.75 (br, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.33 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 483 ($M^+ + 1$)

【0186】

実施例102 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロフェニル} -N' - [1- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロアニリン (30mg) をクロロホルム (1ml)、トリエチルアミン (0.1ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2ml) に溶解したトリホスゲン (35mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2ml) に溶解した1- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を16mg、収率35%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.63 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.23-5.27 (m, 1H), 6.47 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 6.54 (br, 1H), 7.08 (t, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.59-7.63 (m, 3H), 8.42 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 483 ($M^+ + 1$)

【0187】

実施例103: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルフェニル} -N' - [1- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を14 mg、収率31%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.63 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.25-5.28 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.56 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.01 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.79 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=5.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 479 ($M^+ + 1$)

【0188】

実施例104: N- [4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2- (トリフルオロメチル) フェニル] -N' - [1- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2- (トリフルオロメチル) アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチル

アミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 12 mg、収率 26% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.65 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.44 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 5.23-5.30 (m, 1H), 6.37 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.33 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=2.7$, 9.0 Hz, 1H), 7.43 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.22 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=5.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 533 ($M^+ + 1$)

【0189】

実施例 105 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [1- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシアニン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した 1- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 38 mg、収率 83% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.63 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.28-5.35 (m, 1H), 6.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.76 (dd, $J=2.2$, 8.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.4

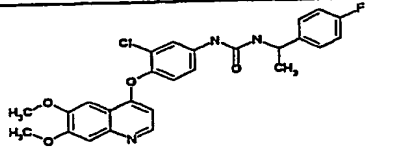
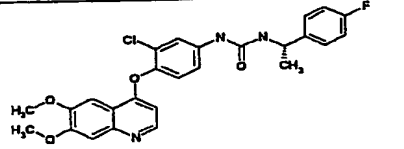
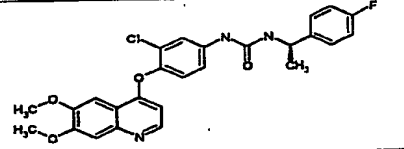
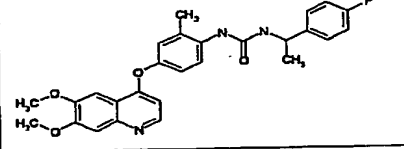
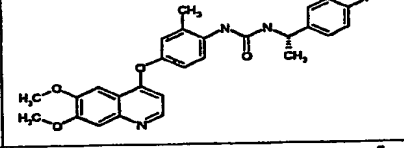
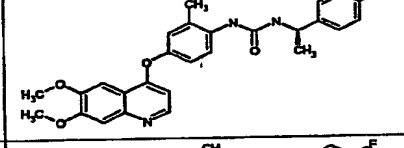
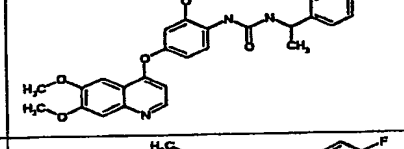
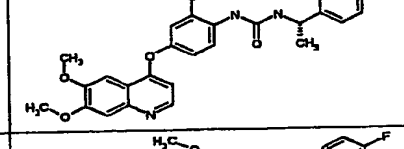
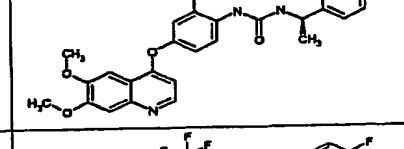
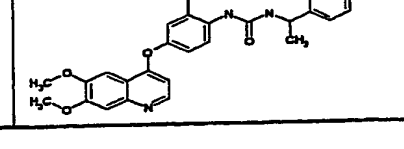
6 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.8 Hz, 1H
), 8.47 (d, J=5.4 Hz, 1H)

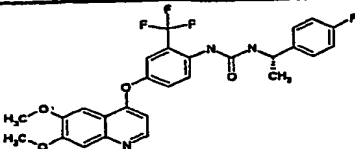
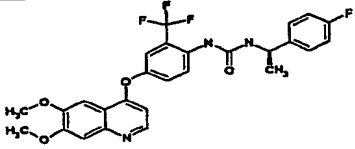
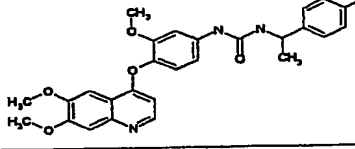
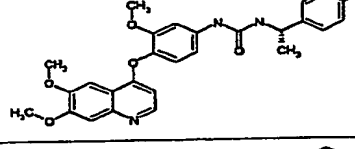
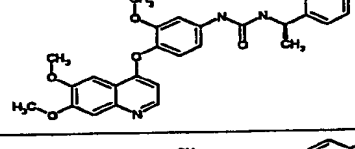
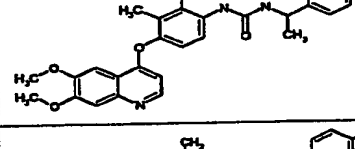
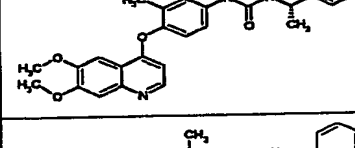
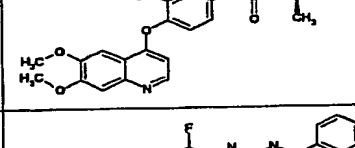
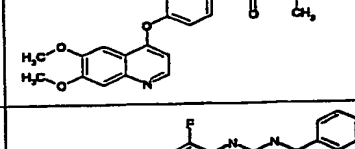
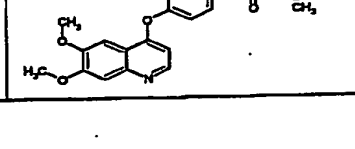
質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 495 ($M^+ + 1$)

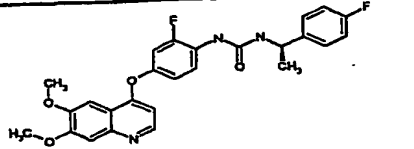
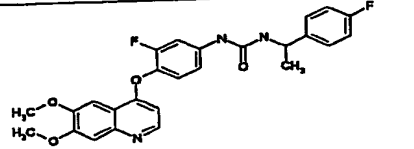
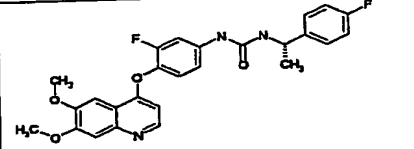
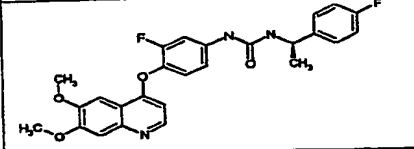
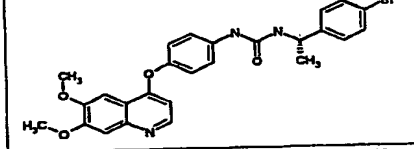
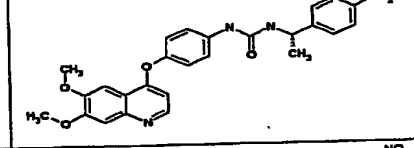
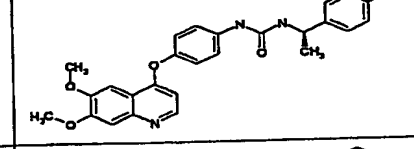
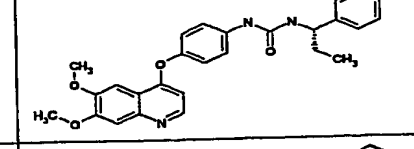
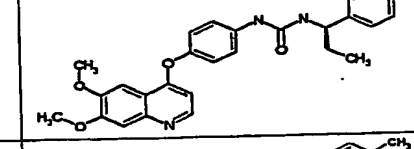
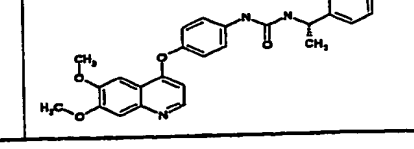
実施例1～38および41～105の化合物の化学構造およびc-fms自己
リン酸化50%阻害濃度 (IC₅₀) は下記の通りである。

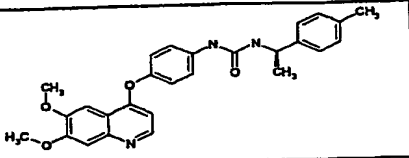
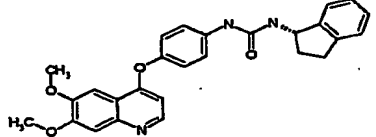
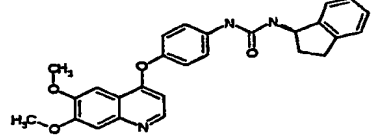
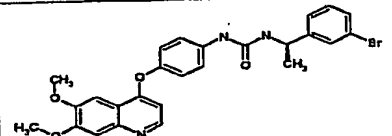
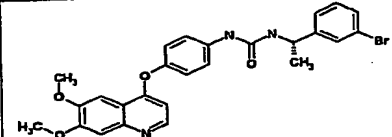
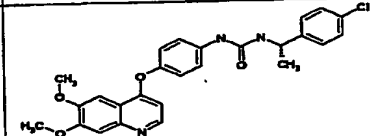
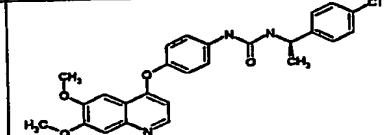
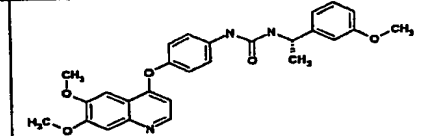
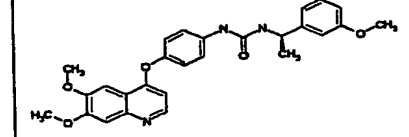
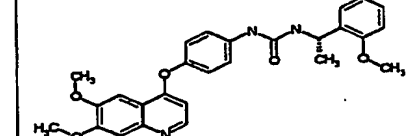
【表 1】

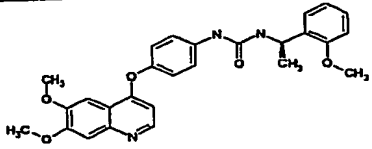
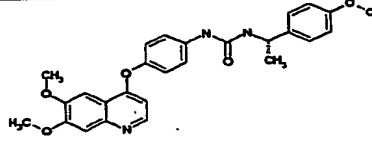
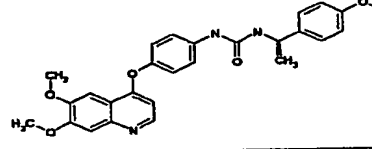
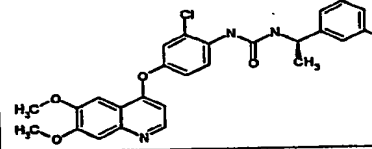
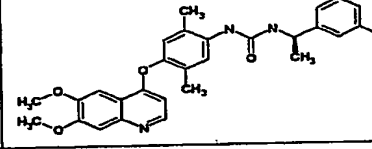
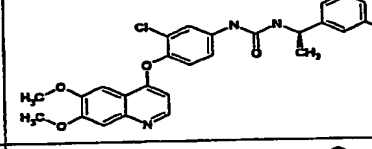
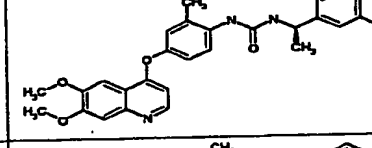
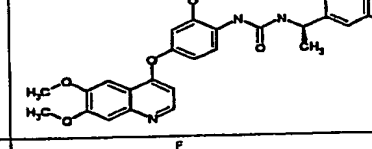
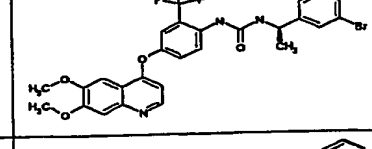
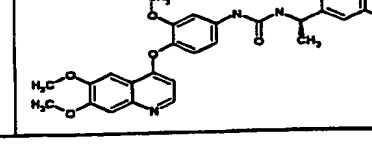
実施例	化学構造	IC ₅₀ (μm)
1		0.0024
2		0.0022
3		0.0024
4		0.0040
5		0.0022
6		0.0060
7		0.0202
8		0.0225
9		0.0174

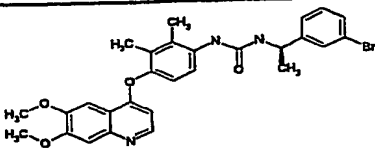
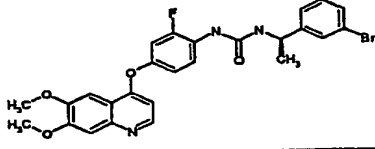
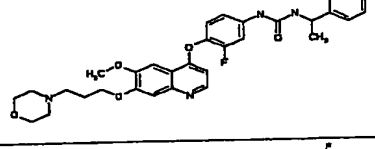
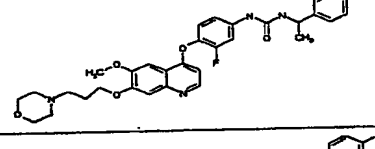
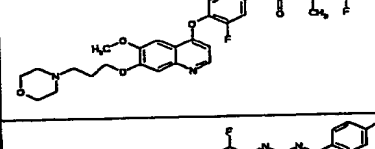
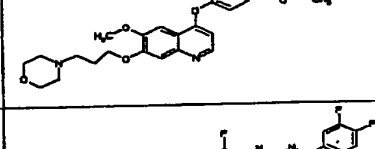
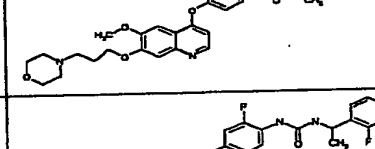
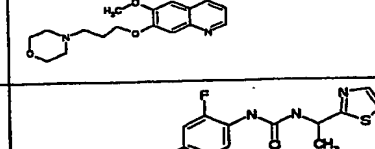
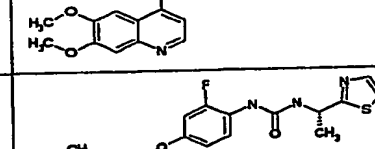
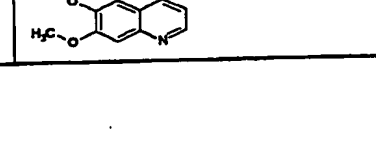
10		0.0071
11		0.0117
12		0.0109
13		0.0061
14		0.0130
15		0.0057
16		0.0020
17		0.0039
18		0.0037
19		0.0081

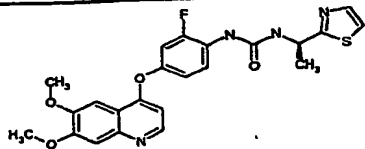
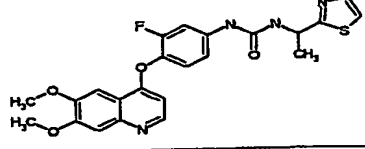
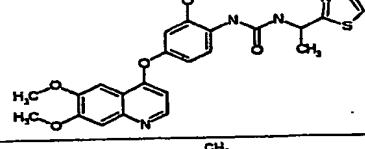
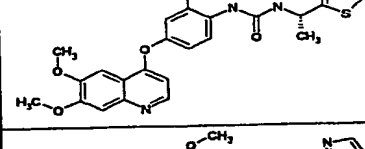
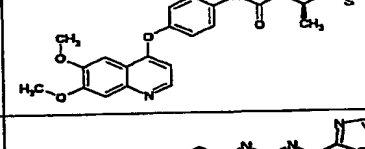
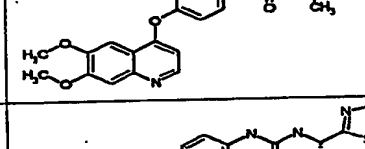
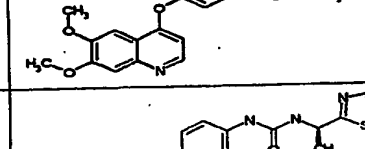
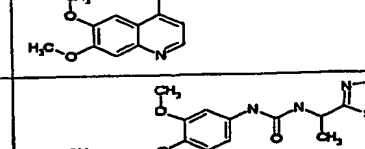
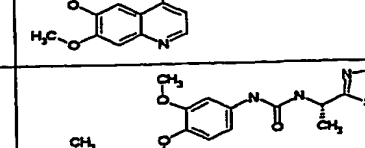
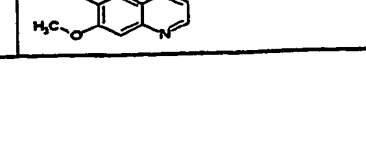
20		0.0062
21		0.0098
22		0.0077
23		0.0102
24		0.0132
25		0.0219
26		0.0163
27		0.0076
28		0.0065
29		0.0023

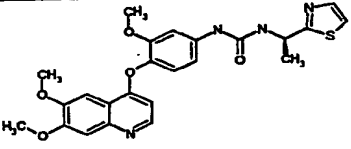
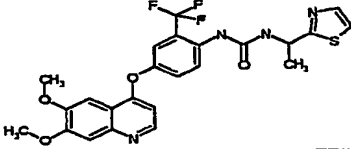
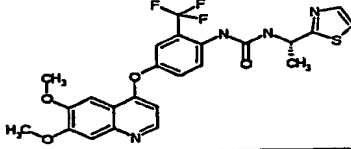
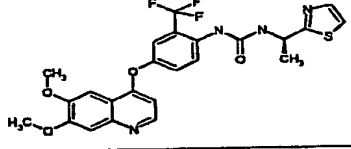
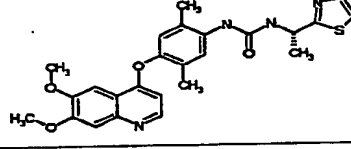
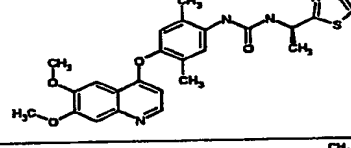
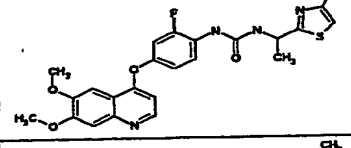
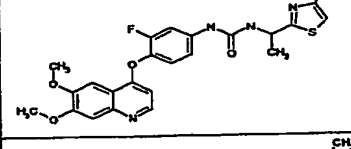
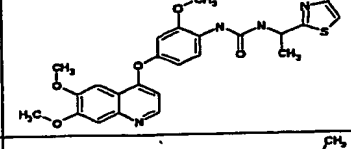
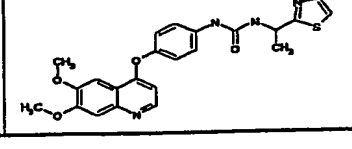
30		0.0031
31		0.0129
32		0.0035
33		0.0065
34		0.0063
35		0.0121
36		0.0311
37		0.0050
38		0.0057
41		0.0028

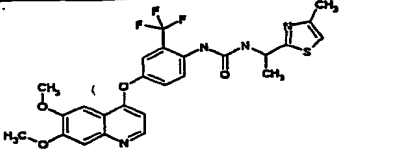
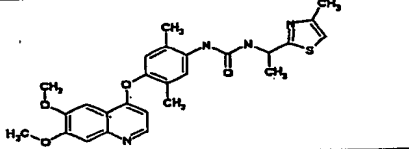
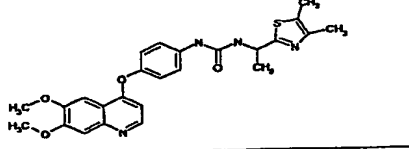
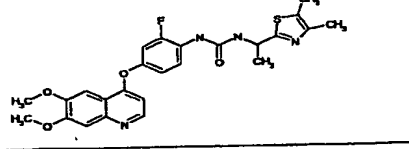
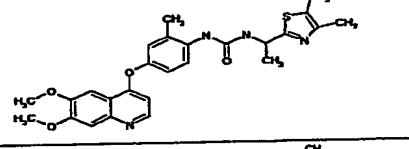
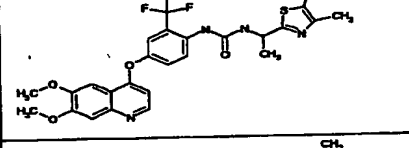
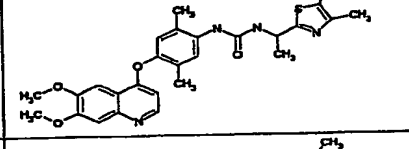
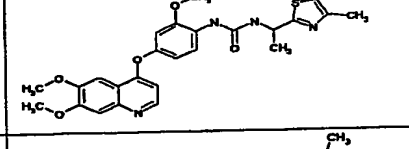
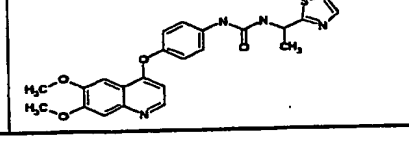
42		0.0385
43		0.0031
44		0.0018
45		0.0222
46		0.0073
47		0.0038
48		0.0400
49		0.0032
50		0.0072
51		0.0076

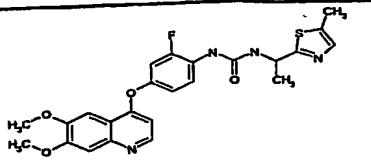
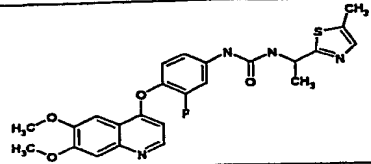
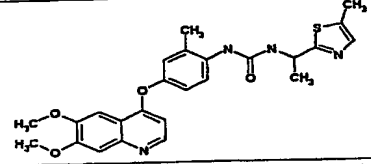
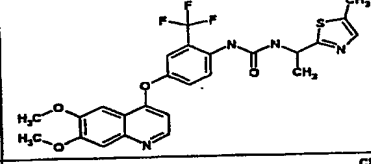
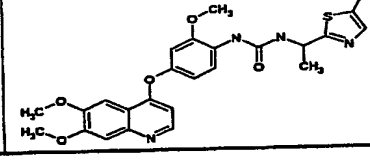
52		0.0055
53		0.0027
54		0.0695
55		0.0454
56		0.1933
57		0.1275
58		0.0809
59		0.0203
60		0.1152
61		0.0443

62		0.0294
63		0.0309
64		0.0094
65		0.0139
66		0.0147
67		0.0057
68		0.0098
69		0.0115
70		0.0036
71		0.0030

72		0.0049
73		0.0030
74		0.0050
75		0.0021
76		0.0071
77		0.0047
78		0.0029
79		0.0069
80		0.0062
81		0.0062

82		0.0089
83		0.0102
84		0.0102
85		0.0174
86		0.0125
87		0.0265
88		0.0029
89		0.0031
90		0.0036
91		0.0032

92		0.0084
93		0.0386
94		0.0535
95		0.0383
96		0.1468
97		0.1202
98		0.4260
99		0.0126
100		0.0157

101		0.0201
102		0.0203
103		0.0696
104		0.0220
105		0.0127

【0190】

薬理試験例1：M-CSF刺激によるマクロファージ様細胞株BAC-1.2F5内のc-fmsチロシンキナーゼ活性に対する阻害能の測定

細胞膜上にM-CSFのレセプターであるc-fmsを発現しているマクロファージ様細胞株BAC-1.2F5 (CLAUDIA M. et al., J. Cell. Physiol., 130, 420-427 (1987), "Isolation and Characterization of a Cloned Growth Factor Dependent Macrophage Cell Line, BAC1.2F5") を37℃, 5%CO₂インキュベータ内においてL-cell上清および10%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地 (GIBCO BRL社) で約50-70%コンフルエントとなるように培養し、同培地でコラーゲンタイプIコート96ウェル平底プレートの各ウェルに5.0×10⁴個となるように播種した。37℃で12時間培養した後、培地を0.1%のウシ胎仔血清を含むDMEM培地に交換し12時間培養を行った。その後ジメチルスルフォキシドに溶解させた被験物質を各ウェルに添加し

て更に37℃で1時間培養を行った。ヒト組換え型M-CSFを終濃度50 ng/mlとなるよう添加し、37℃で6分間細胞を刺激した。培地を除去した後ウェルに可溶化緩衝液(20 mM HEPES (pH 7.4)、150 mM NaCl、0.2% Triton X-100、10% グリセロール、5 mM オルトバナジル酸ナトリウム、5 mM エチレンジアミン4酢酸2ナトリウム、2 mM $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$)を50 μl 添加し、4℃で2時間振蕩して細胞抽出液を調製してアッセイ用サンプルとし、ELISAアッセイに供した。

【0191】

ELISAアッセイ用のプレートは以下のように調製を行った。ELISA用マイクロプレート(Maxisorp; NUNC社より購入)に5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の抗リン酸化チロシン抗体(PY20; Transduction Laboratories社)を含むリン酸緩衝生理食塩水(pH 7.4)を50 μl 加えて、4℃で1晩静置し固相化を行った。その後0.1% Tween-20を含むCa, Mg freeリン酸緩衝液(以下「PBS-T」とする)200 μl で2回、各ウェルの洗浄を行った後ブロッキング液(大日本製薬:ブロックエース)を200 μl 各ウェルに添加し室温で2時間静置してブロッキングを行った。

【0192】

ELISA用マイクロプレート(Maxisorp; NUNC社より購入)に5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の抗リン酸化チロシン抗体(PY20; Transduction Laboratories社)を含むリン酸緩衝生理食塩水(pH 7.4)を50 μl 加えて、4℃で1晩静置し固相化を行った。プレートを洗浄した後、ブロッキング液を300 μl 添加し室温で2時間静置してブロッキングを行った。洗浄後、上記の細胞抽出液を全量移し4℃で1晩静置した。洗浄後、抗c-fms抗血清(アップステート・バイオテクノロジー社)を室温で1時間反応させ、さらに洗浄後、ペルオキシダーゼを標識した抗ウサギIg抗体(アマシャム社)を室温で1時間反応させた。洗浄後、ペルオキシダーゼ用発色基質(住友ベークライト社)を添加して反応を開始した。適当な発色が得られた後、反応停止液を添加し反応を止めマイクロプレートリーダーにより450 nmの吸光度を測定した。薬物を添加せずM-CSFを添加した場合の吸光度を100%のc-fmsリン酸化活性、薬物およびM

-CSFを添加していない場合の吸光度を0%のc-fmsリン酸化活性として各ウェルのc-fmsリン酸化活性を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合におけるc-fmsのリン酸化に対する阻害率を求め、被験物質のc-fmsリン酸化50%阻害濃度(IC_{50})を算出した。結果は前記表に示される通りであった。

【0193】

薬理試験例2：マクロファージ様細胞株BAC-1.2F5のM-CSF依存的細胞増殖に対する阻害能の測定

細胞膜上にM-CSFのレセプターであるc-fmsを発現しているマクロファージ様細胞株BAC1.2F5 (CLAUDIA M. et al., J. Cell.Physiol., 130, 420-427 (1987), "Isolation and Characterization of a Cloned Growth Factor Dependent Macrophage Cell Line, BAC1.2F5") を37℃, 5%CO₂インキュベータ内において L-c e l l 上清および10%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地 (G I B C O B R L社より購入) で約50-70%コンフルエントとなるように培養し、10%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地にヒト組換え型をM-CSF終濃度50ng/mlとなるよう添加した培地を用いて96ウェル平底プレートの各ウェルに 5.0×10^3 個となるように播種した。37℃で24時間培養した後、ジメチルスルフォキシドに溶解させた被験物質を目的の濃度となるよう各ウェルに添加して37℃, 5%CO₂インキュベータ内において72時間培養を行った。その後MTS試薬 (プロメガ社より購入) を各ウェルに20μl添加した後37℃, 5%CO₂インキュベータ内において2時間培養した。その後マイクロプレートリーダーを用いて490nmの吸光度を測定した。薬物を添加せずM-CSFを添加した場合の吸光度を100%の細胞増殖、薬物およびM-CSFを添加していない場合の吸光度を0%の細胞増殖として被験物質添加時の細胞増殖率を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における細胞増殖率を算出した。その結果本発明の化合物群はBAC-1.2F5細胞株のM-CSF依存的細胞増殖を濃度依存的に抑制した。代表例を図1に示す。

【0194】

薬理試験例3：マウス骨髄細胞と骨芽細胞用細胞株との共培養による破骨細胞分化誘導試験

マウス骨芽細胞様細胞株KS483 (YAMASHITA T. et al., Bone, 19, 429-436 (1996), "Subcloning of Three Osteoblastic Cell Lines with Distinct Differentiation Phenotypes from the Mouse Osteoblastic Cell line KS-4") を10%ウシ胎仔血清を含む α -MEM培地 (GIBCO BRL社より購入) で約90%コンフルエントとなるように培養し、10%ウシ胎仔血清を含有する同培地で48ウェル平底プレートの各ウェルに 2.0×10^3 個となるように播種した。4週齢の雄性DDYマウス (日本エスエルシーより購入) の大腿、脛骨より採取した骨髄細胞を上記のKS483を播種したウェルと同一のウェルに 2.0×10^4 個播種し、最終濃度 10^{-8} mol/Lとなるよう1, 25 (OH) $_2$ VD $_3$ を添加した。更にジメチルスルフォキシドに溶解させた被験物質を目的の濃度となるよう各ウェルに添加して37℃, 5%CO $_2$ インキュベータ内において6日間培養を行った。培地は2日毎に交換し、その都度上記濃度となるよう1, 25 (OH) $_2$ VD $_3$ および被験物質を添加した。6日間の培養後破骨細胞の膜状に存在する特異的なマーカーである酒石酸耐性酸ホスファターゼ (以下「TRAP」とする) 活性を指標に染色 (ACID PHOSPHATASE, LEUKOCYTE ; SIGMA社) し観察を行った。染色後光学顕微鏡下で観察した結果本発明の化合物群はTRAP活性により染色される破骨細胞数を濃度依存的に減少させた。同時にTRAP活性についてp-ニトロフェニルフォスファターゼ (SIGMA 104 phosphatase substrate; SIGMA社; 以下「PNP」とする) を用いた酵素活性の測定により評価を行った。PNPを用いた酵素活性の測定については以下のように行った。6日間培養後の各ウェルの培地を除去した後アセトン-水-クエン酸緩衝液 (重量比15:9:1) 混合液で固定した。洗浄後水-酢酸緩衝液-酒石酸緩衝液 (重量比22:1:1) 混合液にPNPを最終濃度0.4 mg/mlとなるよう溶解させた。このPNP溶液を各ウェルに添加し、1時間室温にて攪拌した。攪拌後更に0.5N NaOHを50 μ l添加し、各ウェルの反応液を96ウェル平底プレートに100 μ lずつ分注した後マイクロプレートリーダーにより405 nmの吸光度を測定した。

薬物を添加せず $1, 25 (\text{OH})_2 \text{VD}_3$ 存在下 KS483 およびマウス骨髄細胞のみで培養した場合の吸光度を 100% の TRAP 活性とし、薬物およびマウス骨髄細胞を添加していない場合の吸光度を 0% の TRAP 活性として各ウェルの TRAP 活性を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における TRAP 活性に対する阻害率を求めた。その結果本発明の化合物群は濃度依存的に TRAP 活性を低下させた。つまり濃度依存的に破骨細胞の分化を抑制した。代表例を図 2 に示す。

【0195】

薬理試験例 4：ヒトメラノーマ細胞（A375）を用いたヌードマウス骨転移モデルにおける抑制効果

A375 ヒトメラノーマ細胞株（財団法人癌研究会より入手）をドミトール-ケタラル麻酔下において $1.0 \times 10^5 \text{ cells/head}$ となるようヌードマウスの左心室に移植し、移植当日に体重が均一となるよう 1 群 5 匹ずつに群分けを実施した。移植翌日より被験物質を 40 mg/kg/day となるよう、対照群には媒体を 28 日間、1 日 2 回経口投与した。移植後 21 日目、28 日目に X 線撮影を実施し、その撮影画像について画像解析ソフト（Image Gauge, FUJI FILM）を用いて各個体におけるメラノーマの骨転移に伴う大腿、脛骨上の骨吸収巣の面積を算出して各群の平均を求めた。被験物質投与群と対照群の面積を比較することにより薬効の評価を実施した。その結果本発明の化合物群はメラノーマの骨転移に伴う骨吸収面積の拡大を抑制した。代表例を図 3 に示す。

【0196】

薬理試験例 5：ヒトメラノーマ細胞（A375）を用いたヌードラット骨転移モデルにおける抑制効果

A375 ヒトメラノーマ細胞株（財団法人癌研究会より入手）をドミトール-ケタラル麻酔下において $5.0 \times 10^5 \text{ cells/head}$ となるようヌードマウスの左心室に移植し、移植当日に体重が均一となるよう 1 群 8 匹ずつに群分けを実施した。移植翌日より被験物質を 50 mg/kg となるよう、対照群には媒体を 21 日間、1 日 1 回経口投与した。移植後 21 日目に X 線撮影を実施し、その撮影画像について画像解析ソフト（Image Gauge, FUJI FILM）を用い

て各個体におけるメラノーマの骨転移に伴う大腿、脛骨上の骨吸収巣の面積を算出して各群の平均を求めた。被験物質投与群と対照群の面積を比較することにより薬効の評価を実施した。その結果本発明の化合物群はメラノーマの骨転移に伴う骨吸収面積の拡大を抑制した。代表例を図4に示す。

【0197】

薬理試験例6：卵巣摘出モデルラットにおける破骨細胞数増加抑制効果

6週齢の雌性SDラット（日本エスエルシーより購入）を体重が均一になるよう1群6匹ずつに群分けを実施した。群分け実施7日後に両卵巣を摘出し骨粗鬆症モデルを作成した。被験物質については20mg/kg/dayとなるよう、対照群には媒体を群分け当日より2・8日間、1日1回経口投与した。移植21日後両足脛骨を摘出し10%緩衝ホルマリンで固定後切片を作製しTRAP染色を実施した。光学顕微鏡とパーソナルコンピュータを連動させ、骨形態解析ソフト（Luzex F Bone System, (株)ニレコ）を用いて脛骨骨幹端部の一次海綿骨領域のTRAP陽性の破骨細胞数の測定を実施した。2個以上の核を有するTRAP陽性細胞を破骨細胞とした。測定は成長軟骨の一端とgrowth cartilage metaphyseal junction（以下「GCMJ」とする）を結ぶ線もしくは成長軟骨下の両端を結ぶ線と平行でGCMJに接する線を基線として、そこから骨幹側に約0.4mm、さらに横側はGCMJを中心に約2.4mm離れた0.96mm²の面積を示す長方形の領域と設定し測定視野とした。その結果本発明の化合物群は有意に破骨細胞数を減少させた。代表例を図5に示す。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明による化合物によるBAC-1.2F5細胞株のM-CSF依存的細胞増殖の濃度依存的抑制を示した図である。黒四角は実施例17の化合物、黒菱形は実施例18の化合物、黒三角は実施例74の化合物をそれぞれ示す。値は平均値±SEである。

【図2】

本発明による化合物（実施例74）による破骨細胞分化の濃度依存的抑制を示

した図である。値は平均値±SEである。

【図3】

ヌードマウス骨転移モデルにおける本発明による化合物のメラノーマの骨転移に伴う骨吸収面積の拡大抑制効果を示した図である。黒四角は実施例74の化合物(20mg、二回投与)、黒菱形は媒体を示す。値は平均値±SEである。*

* : $p < 0.01$ (媒体コントロールに対して)

【図4】

ヌードラット骨転移モデルにおける本発明による化合物のメラノーマの骨転移に伴う骨吸収面積の拡大抑制効果を示した図である。値は平均値±SEである。

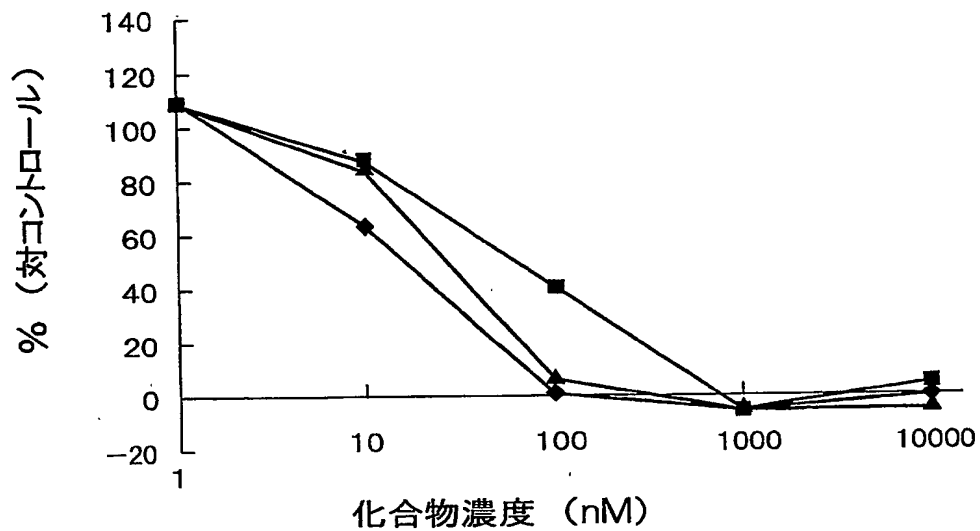
* : $p < 0.05$ (媒体コントロールに対して)

【図5】

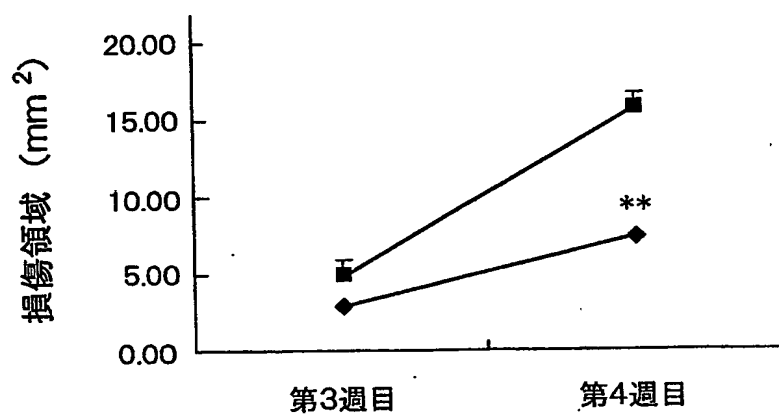
卵巣摘出モデルラットにおける本発明による化合物の破骨細胞数増加抑制効果を示した図である。OVXは卵巣摘出群を、Shamは偽手術群をそれぞれ示す。値は平均値±SEである。* : $p < 0.05$ (OVX-媒体に対して)

【書類名】 図面

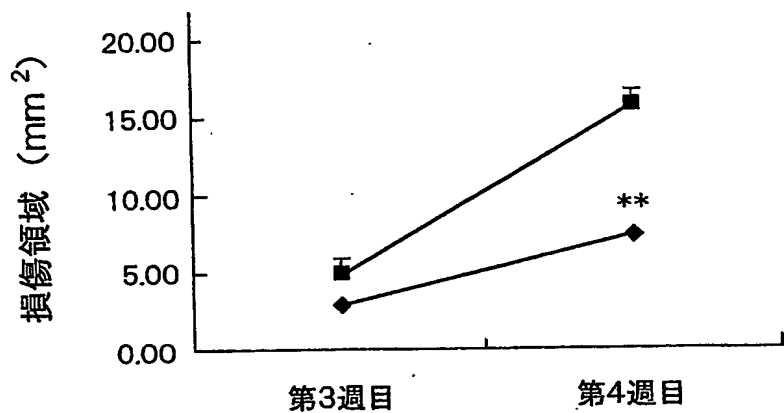
【図 1】



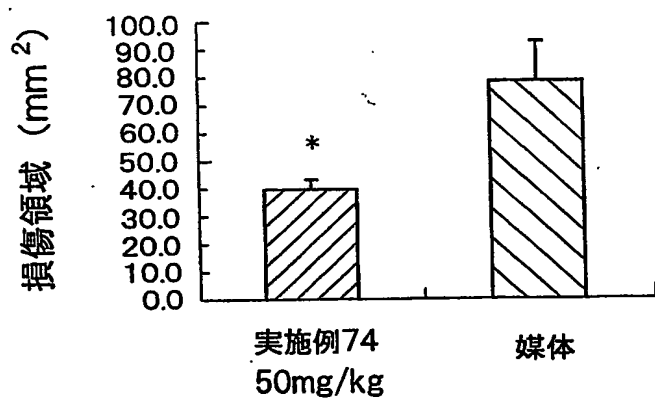
【図 2】



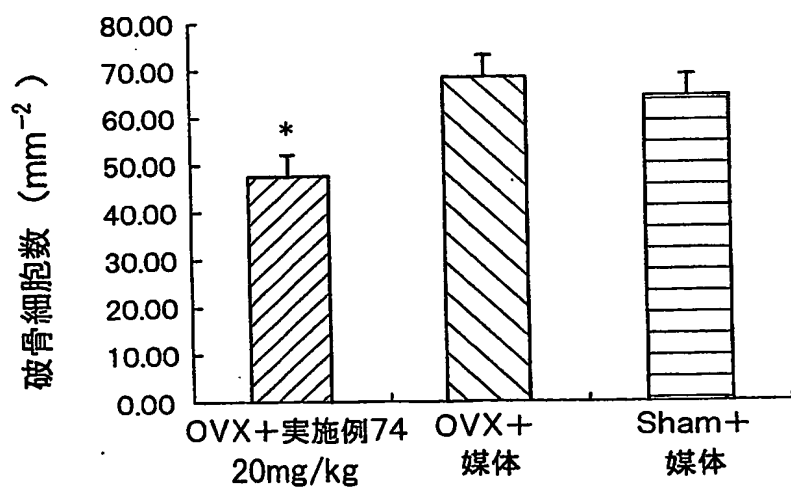
【図 3】



【図 4】



【図 5】



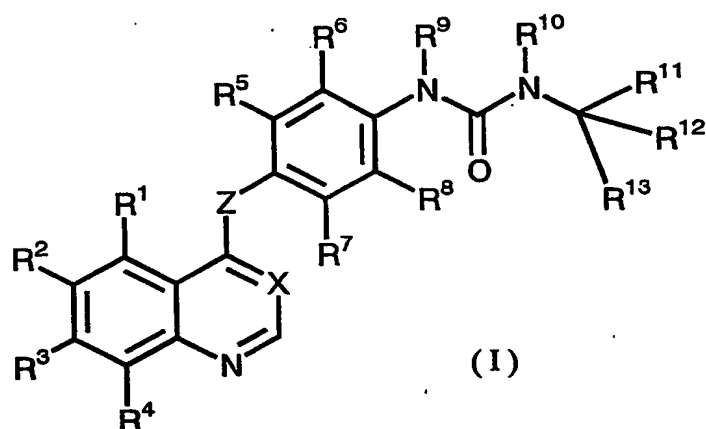
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化を阻害する化合物の提供。

【解決手段】 式(I)の化合物およびその塩および溶媒和物。

【化1】



(XはCHまたはNを表し、ZはOまたはSを表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 はH、置換可能なアルコキシ等を表し、 R^4 はHを表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 はH、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル等を表し、 R^9 、 R^{10} は、H、アルキル等を表し、 R^{11} および R^{12} のいずれか一方はHを表し、もう一方はアルキルを表し、 R^{13} は置換可能な炭素環または複素環等を表すか、あるいは R^{11} はHを表し、 R^{12} と R^{13} とは一緒になって二環式炭素環を表す。)

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000253503]

1. 変更年月日

1995年 6月14日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都中央区新川二丁目10番1号

氏 名

麒麟麦酒株式会社